

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
РУДН, д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН

А.А. Космин



2024 г.

## **ОТЗЫВ**

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Асеевой Елизаветы Витальевны на тему «Комбинированная терапия неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

### **Актуальность диссертационной темы**

По данным министерства здравоохранения Российской Федерации частота бронхиальной астмы (БА) составляет среди детей до 14 лет 1028 случаев на 100 тысяч детского населения и среди 15–17-летних 2095 случаев на 100 тысяч. Сохраняется тенденция к развитию БА в более раннем возрасте. Неконтролируемая БА у детей может приводить к частым обострениям, что значительно снижает качество жизни. Дети с тяжелой формой БА подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов. В течение последних лет совершенствуются подходы к терапии детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) стало новым перспективным направлением в терапии среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА. В связи со стремительным введением в детскую практику новых препаратов возрастает значимость

оценки результатов терапии и разработки алгоритмов ведения детей с неконтролируемой БА. Комплексное наблюдение за динамикой БА с использованием разных методов обследования может быть путем совершенствования имеющихся подходов к терапии тяжелой и среднетяжелой БА у детей. В связи с вышеизложенным тема диссертационного исследования Асеевой Е.В. является актуальной.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Асеевой Е.В. имеет тесную связь с областью отечественной педиатрии, а именно с совершенствованием алгоритма ведения и оптимизации лечения детей со среднетяжелой и тяжелой БА, что способствует подбору соответствующей терапии БА и может вести к снижению уровня инвалидизации детей. Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.21. педиатрия, пункту 3 (оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных).

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Новизна работы заключается в том, что был проведен сравнительный анализ результатов лечения среднетяжелой и тяжелой недостаточно контролируемой БА у детей при назначении различных вариантов базисной комбинированной терапии: ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) с пролонгированными  $\beta$ 2-агонистами (ДДБА) и ИГКС с ДДБА в сочетании с анти-иммуноглобулин (Ig) E терапией или моноклональными антителами, блокирующими эффекты интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-13 (ИЛ-13), что позволило определить выбор комбинаций препаратов в



зависимости от особенностей течения БА, направленный на профилактику последующих обострений и повышение качества жизни.

Для исследования функции внешнего дыхания у детей с БА перед спирометрией была проведена компьютерная бронхофонография (КБФГ) с использованием регистратора респираторных звуков во время вдоха и выдоха при спокойном дыхании.

Проведена оценка показателей микроциркуляторно-тканевой системы в разных анатомических областях (III палец рук и I палец ног) методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием четырех портативных датчиков «ЛАЗМА ПФ». Определены опорные показатели для детей от 6 до 17 лет 11 месяцев. Показано, что активные факторы регуляции микроциркуляции (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный) могут изменяться при обострении и в ремиссии БА.

### **Значимость для науки практики полученных автором результатов**

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации Асеевой Е.В. внедрены в лечебный процесс отделения пульмонологии Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)».

Алгоритм персонифицированного подхода к пациентам со среднетяжелой и тяжелой БА внедрен в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» при изучении дисциплины «Педиатрия», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело».

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, осуществлении анализа, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автор принимала личное участие в анализе историй болезни детей с БА, самостоятельно проводила функциональные исследования всем пациентам, а именно КБФГ с использованием регистратора респираторных звуков и лазерную доплеровскую флоуметрию при помощи портативного анализатора «ЛАЗМА-ПФ». Автором самостоятельно подготовлена и зарегистрирована база данных пациентов, проведена статистическая обработка полученных данных, осуществлена интерпретация результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, алгоритм ведения пациентов со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА.

Диссертация охватывает все основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием предложенного алгоритма персонифицированного подхода к терапии неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой БА.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационной работы автором опубликовано 10 работ, из них 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета/перечень ВАК Министерства науки и высшего образования России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе



Scopus; 1 иная публикация, 1 база данных, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 168 источников, из них 82 отечественных и 86 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 40 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности исследования, цель и задачи сформулированы четко, отражают тему работы. Автором приведены основные характеристики работы и результаты ее апробации.

Обзор литературы содержит современные данные об эпидемиологии БА, особенностях течения, степени тяжести и контроля БА. Описаны варианты фенотипов и эндотипов БА, особенности персонализированного подхода к терапии БА. Представлен обзор функциональных методов диагностики БА, а именно КБФГ с использованием регистратора респираторных звуков и лазерной доплеровской флоуметрии.

Диссертационная работа основана на анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных историй болезни 132 пациентов с среднетяжелой и тяжелой БА и 50 детей без респираторной патологии (контрольная группа), наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)» и в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

Представлена общая характеристика клинических групп, критерии включения больных в исследование; данные анамнеза, физикального осмотра

(пальпация, перкуссия, аускультация); лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови, аллергологическое обследование (уровень общего IgE, специфических IgE); данные инструментального обследования: исследование функции внешнего дыхания – проведение спирометрии и КБФГ с использованием регистратора респираторных звуков, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, оценка состояния микроциркуляторного русла с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии, консультация ЛОР врача.

Следует отметить современный статистический анализ на протяжении всей работы. Применялись стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Все полученные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации.

Хорошо и достоверно представлены клинические данные пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА: возраст дебюта бронхиальной обструкции и постановки диагноза БА, распределение коморбидных аллергических заболеваний, наследственная характеристика исследуемых, характеристика сенсibilизации у пациентов с БА, распределение триггеров обострения БА. Проведена оценка проводимой терапии до инициации таргетной терапии и через 12 месяцев наблюдения, проанализирована клиническая характеристика пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА на момент начала исследования и через 12 месяцев терапии. У большинства детей имелась положительная динамика от получаемой комбинированной терапии, однако наибольший эффект от терапии был выявлен в группах, дополнительно получающих к ИГКС+ДДБА анти-иммуноглобулин (Ig) E терапию или моноклональные антителами, блокирующие эффекты интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-13 (ИЛ-13). Проведена оценка уровня общего IgE и эозинофилии крови у пациентов на различных вариантах терапии, выявлено выраженное снижение уровня IgE и эозинофилии крови у пациентов, получающих ГИБП.



В качестве дополнительного метода оценки функции внешнего дыхания исследуемым пациентам была проведена КБФГ с использованием регистратора респираторных звуков. В рамках проведенной работы с использованием регистратора респираторных звуков были определены акустические параметры дыхания в норме для детей от одного года и разработаны опорные показатели. Согласно результатам проведенного исследования у пациентов с БА акустический компонент работы дыхания (АКРД) в низкочастотном диапазоне был достоверно выше как в обострении, так и в ремиссии, по сравнению с показателем у здоровых детей. Было показано, что регистратор респираторных звуков можно использовать для мониторинга показателей АКРД в динамике и оценке эффективности проводимой терапии у пациентов, получающих различные варианты комбинированной терапии.

Проанализировано состояние микроциркуляторно-тканевой системы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии в различных анатомических областях у здоровых детей и у пациентов с БА. Показано, что лазерную доплеровскую флоуметрию можно использовать в качестве базового метода для наблюдения за динамикой проведения таргетной терапии у пациентов с среднетяжелой и тяжелой БА.

В главе «Заключение» приводится сравнение полученных данных с рядом отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам, научно обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемым к написанию диссертаций и авторефератов ГОСТ Р7.0.11-2011. Работа написана стилистически грамотно и легко читается. В диссертационной работе использованы современные методы статистической обработки. Выводы в целом отражают цель и задачи. Четко сформулированы практические рекомендации.

## **Рекомендации по использованию материалов диссертационного исследования в учебных целях**

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело»

В настоящее время основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по дисциплине «Педиатрия» по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Асеевой Елизаветы Витальевны на тему «Комбинированная терапия неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Геппе Натальи Анатольевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема совершенствования подхода терапии среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы на основании оценки клинико-лабораторных данных, анализа функции внешнего дыхания с использованием регистратора респираторных звуков и состояния микроциркуляторного русла пациентов с бронхиальной астмой, что имеет важное значение в педиатрии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской



Федерации (Сеченовский университет)», утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Асеева Елизавета Витальевна, достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Овсянниковым Дмитрием Юрьевичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 4 от «12» ноября 2024 г.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой педиатрии  
Медицинского института РУДН,  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.21. Педиатрия)

Директор медицинского института  
РУДН, доктор медицинских наук,  
профессор

Д.Ю. Овсянников



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru