

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора**

**Ермаковой Маргариты Кузьминичны**

на диссертацию Алиевой Юлии Сергеевны на тему:

**«Совершенствование комплексной оценки контроля бронхиальной астмы  
у детей»** по специальности 3.1.21 Педиатрия,

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

### **Актуальность темы исследования.**

Научно-исследовательская работа посвящена актуальной проблеме педиатрии – бронхиальной астме (БА), которая занимает одно из ведущих мест среди заболеваний дыхательных путей. БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Основной целью лечения больных БА, согласно Глобальной инициативе по БА (GINA), является достижение и поддержание оптимального контроля заболевания и снижение рисков обострения.

Для оценки контроля БА в клинической практике могут быть использованы: тесты по контролю над астмой АСТ (для подростков старше 12 лет) и с-АСТ (для детей в возрасте от 4-х до 11 лет), ACQ-5 (с 6 лет) и опросник до 5 лет TRACK. Несмотря на успехи в изучении этиологии, патогенеза, ранней диагностики БА, достижения в разработке эффективных лекарственных методов терапии, ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и стандартизацию рекомендаций по лечению астмы, остается актуальной проблема контроля БА в детской популяции. Контроль заболевания у большинства детей остается неоптимальным. Более 50% всех детей с БА испытывают не менее одного обострения каждый год, в том числе дети с нетяжелой БА. В России лишь 23% пациентов достигают полного контроля заболевания.

Все выше сказанное не вызывает сомнения в актуальности выбранной темы диссертационного исследования Ю.С.Алиевой.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации.**

Проведенное научное исследование, несомненно, имеет научную новизну. Говоря о научной новизне диссертационной работы, прежде всего хочется отметить, что в результате проведенного комплексного исследования автором впервые определена клиническая значимость индекса CASI, установлена его взаимосвязь с тяжестью БА, уровнем контроля заболевания, частотой обострений, с показателями аллергического воспаления. Были выявлены ассоциации CASI с разными вариантами аллергической сенсibilизации, в том числе к белку коровьего молока, глютену, домашней пыли, эпителию кошки. Среди инструментов оценки контроля БА, индекс CASI характеризуется наибольшей чувствительностью при верификации степени контроля заболевания и коррелирует с повышением уровня гранулоцитов в периферической крови.

Выявлена ассоциация недостаточного контроля БА увеличением индекса вариабельности эозинофилов (при его значении более 50% значительно возрастала вероятность неконтролируемого течения и повторных госпитализаций)

Установлено, что активность биомаркеров Т2-воспаления у детей с БА характеризовалась выраженной гетерогенностью и связями с фенотипическими особенностями, а уровень эозинофилов крови рассматривался в качестве предиктора обострения.

В диссертации показано, что полиморфизмы гена IL-33 и его экзонов (связанный с воспалительным ответом при БА), полиморфизмы гена HHIP (ассоциирован с показателем функции внешнего дыхания) и гена ADRB2 ассоциированы с фенотипическими особенностями БА у детей.

Установлено, что по мере утяжеления БА чаще выявляются патогенные варианты в экзонах 4 и 6 гена IL-33.

Впервые методом кластерного анализа было показано, что дети с БА формируют неоднородные группы, отличающиеся сочетанием генетических и клинко-иммунологических признаков. Наиболее выраженные клинические и иммунологические изменения отмечались в группе пациентов с мутациями в экзонах 6 и 9 гена IL-33. В этой группе у большинства детей регистрировались клинически значимые проявления: врождённые аномалии развития трахеобронхиального дерева выявлялись в 60% случаев, тяжёлое течение БА - в 80%, а средний уровень общего IgE превышал 600 МЕ/мл.

Выводы и рекомендации отражают суть проведенной работы и новизну полученных автором результатов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Целью исследования явилась оценка эффективности комплексного подхода оценки контроля и риска обострений БА у детей с уточнением роли клинических, воспалительных, функциональных и молекулярно-генетических факторов.

Основные задачи исследования (их 5) полностью соответствуют поставленной цели.

Изучение рецензируемой работы убеждает в профессионализме автора, умении критически анализировать, систематизировать литературные данные, обобщать и оценивать собственные результаты. В диссертационной работе присутствует оригинальная идея, достаточно полный цикл клинических исследований, качественное оформление полученного материала, применение статистических методов обработки информации.

Включение в исследование основывалось на четких критериях включения и исключения. Автором тщательно изложена клинико-anamnestическая характеристика группы детей с БА и здоровых детей (группа сравнения) наблюдения. Диссертационную работу украшают представленные яркие клинические примеры. Применены адекватные поставленным задачам методы исследования. В работе использовался комплекс методов исследования: клинические, лабораторно-инструментальные, иммунологические, специфические аллергологические, генетические, статистические. Диссертационное исследование проведено при получении информированного согласия законных представителей детей на обследование.

Достоверность результатов настоящего исследования не подлежит сомнению и определяется достаточно глубоким анализом полученного материала, клинических наблюдений и проведенных исследований, современными информативными методами исследования, статистической достоверностью полученных результатов. Разделы диссертационного исследования дают представление о путях разрешения поставленных задач, которые полностью реализованы. Материалы каждой последующей главы логично вытекают из содержания предыдущей. Полнота и глубина собственных кли-

нических наблюдений, адекватная статистическая обработка результатов исследований в достаточной мере определяют высокую значимость и достоверность полученных результатов.

### **Ценность для науки и практики результатов работы.**

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, имеют важное не только научное, но и практическое значение. Теоретическая значимость работы Ю.С. Алиевой заключается в том, что определена ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов и полиморфизма экзона гена IL-33 с клиническими проявлениями БА у детей. Установлено, что по мере утяжеления БА чаще выявляются патогенные варианты в экзонах 4 и 6 гена IL-33, тогда как наличие вариантов в экзоне 8 ассоциировано с уровнем контроля заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в представлении практическому здравоохранению информации об установлении наиболее информативного метода оценки степени контроля над БА у детей с 6-летнего возраста – индекса CASI, а также в подтверждении предикторной роли уровня эозинофилов крови и их вариабельности в оценке риска обострения астмы. Установлена неоднородность биомаркеров Т2-воспаления у детей с БА, которая характеризуется выраженной гетерогенностью: стратификация пациентов по активности Т2-воспаления выявила значимые различия по уровням эозинофилов крови, IgE и FeNO.

Полученные результаты могут быть направлены на усовершенствование алгоритма индивидуального диспансерного наблюдения и мониторинга больных с БА в амбулаторно-поликлинических учреждениях для оказания медицинской помощи детскому населению.

Полученные результаты исследования используются в работе ряда лечебно-профилактических учреждений г. Перми. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, используются в учебном процессе на кафедре факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Все этапы исследования были одобрены на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО ПГМУ Минздрава России (протокол №2 от 22.02.2023). Автор лично участвовала во всех этапах выполнения диссертационного исследования.

Исследования проведены в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности.**

Диссертация Ю.С. Алиевой построена по традиционному плану, изложена на 193 страницах компьютерного текста, включает введение, главу, посвященную обзору литературы, трех глав собственных исследований, заключение, выводы, практических рекомендации, приложение и список литературы. Список литературы содержит 169 наименований (52 отечественных авторов и 117 зарубежных). Работа иллюстрирована 54 таблицами, 14 рисунками и 3 положениями.

**В первой главе** представлен обзор литературы, показан современный взгляд на роль клинических критериев, биомаркеров, функциональных показателей и полиморфизмов генов в мониторинговании и достижении контроля БА у детей. Обзор литературы состоит из 6 подглав, освещены показатели распространенности БА у детей, факторы риска возникновения БА у детей и фенотипы бронхообструкций в детском возрасте, особенности патогенеза воспаления дыхательных путей и роль биомаркеров в диагностике БА у детей, методы оценки функции внешнего дыхания в диагностике бронхолегочных заболеваний у детей, роль генетических полиморфизмов гена  $\beta 2$ -адренорецептора, HNP и IL-33, современные подходы к оценке контроля и степени тяжести БА у детей

**Во второй главе** представлены материалы и методы исследования, характеристика пациентов с БА (100 детей от 5 до 17 лет) и пациентов группы сравнения здоровые дети (54 человека). Исследование проведено в 3 фазы с динамическим осмотром через 6 и 12 мес. Определены критерии включения и исключения. Проведены и представлен объем общеклинических, инструментальных, иммунологических, молекулярно-генетических исследований. Для оценки уровня контроля БА у пациентов использовался алгоритм GINA 2014/2015, дополнительно применялись опросники C-АСТ, АСТ и индекс CASI для расширенной оценки состояния

**В третьей главе** дана характеристика эпидемиологических и клинических особенностей БА у детей. Представлены данные о распространенности и заболеваемости БА в Пермском крае, клиническо-анамнестические особенности и уровень контроля БА у детей и биомаркеры воспаления и контроль БА. За период с 2019 по 2023 год в

Пермском крае наблюдалась устойчивая тенденция к снижению уровня заболеваемости БА среди детей. Представлена характеристика 3 случаев смертельного исхода в результате астматического статуса у детей в Пермском крае за 2019, 2022 и 2024г.г. (все дети с неконтролируемой среднетяжелой БА, с отсутствием базисной терапии или отсутствием приверженности к терапии). У детей с неконтролируемым течением БА чаще встречаются среднетяжелая и тяжелая формы заболевания по сравнению с пациентами, имеющими полный или частичный контроль, что указывает на значительное ухудшение клинического состояния у пациентов с неконтролируемым течением заболевания

Выявлено, что эозинофилия отражает аллергический фенотип астмы и тесно связана с активностью воспаления. Клинически высокая эозинофилия сопровождалась необходимостью назначения более интенсивной базисной терапии. Абсолютное число эозинофилов коррелировало с рядом клинических и генетических характеристик, у части детей с контролируемой БА сохранялось субклиническое эозинофильное воспаление, зависящее не только от аллергического фона, но и от генетических предрасположенностей. Анализ вариабельности эозинофилов позволил прогнозировать риск неконтролируемого течения и частых госпитализаций и может быть использован как надёжный инструмент раннего предупреждения неблагоприятного исхода и оптимизации терапии.

В исследовании показано, что среди существующих методов оценки уровня контроля БА у детей наибольшую объективность продемонстрировал индекс CASI, который позволил достоверно разделять пациентов по группам контроля и отражал как клинические, так и терапевтические особенности заболевания. Это подтверждает его ценность как комплексного инструмента мониторинга и делает его предпочтительным для практического применения.

**Четвертая глава** диссертационного исследования посвящена активности Т2-воспаления и молекулярно-генетическим показателям. Клиническое значение эндотипов Т2-воспаления с различной активностью биомаркеров у детей с БА и сравнительная характеристика генетических полиморфизмов и их связь с клиническими проявлениями БА у детей. Представлены интересные клинические примеры. Патогенные варианты гена IL-33 (экзоны 4, 6 и 8) ассоциированы со степенью тяжести и уровнем контроля БА: наличие патогенного варианта достоверно чаще выявлялось у

пациентов с тяжёлым, частично контролируемым или неконтролируемым течением заболевания и практически не встречались при лёгком и полностью контролируемом течении.

Выявлено, что у детей с БА уровень T2-воспаления существенно различается, и именно выраженность эозинофилии определяет наиболее заметные клинические особенности. У пациентов с эозинофилами  $\geq 300$  кл/мкл чаще отмечались малопродуктивный кашель, эпизоды учащённого дыхания и более высокая частота госпитализаций. Эти показатели продемонстрировали статистически подтверждённую связь с уровнем контроля заболевания, тогда как привычные шкалы - GINA, ACT и CASI - не выявили разницы между группами, что подчёркивает их ограниченную чувствительность к воспалительным изменениям.

Выявлены различия в распределении генотипов, отражающие генетически обусловленную предрасположенность к более тяжёлому и менее стабильному течению заболевания.

В заключении представлены обсуждение, выводы, исходящие из результатов работы, на основании которых предложены практические рекомендации.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.**

Основные положения диссертации отражены в 9 печатных работах, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 публикации - в международной базе цитирования Scopus. В опубликованных работах достаточно полно изложены фрагменты выполненной диссертации, отражающие различные аспекты проведенных автором исследований.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.**

Автореферат работы полностью отражает основные положения диссертации. Работа написана грамотным, профессиональным языком, что свидетельствует о высокой профессиональной подготовке и научной квалификации автора.

### **Замечания по работе.**

В процессе анализа диссертационной работы Юлии Сергеевны Алиевой замечаний, имеющих принципиальное значение, не возникло.

Также возникли следующие вопросы:

1. Как часто госпитализируются планово пациенты с бронхиальной астмой для проведения контрольных обследований и коррекции базисной терапии?
2. По пикфлоуметрии пациент измеряет не только ПСВ, но и может контролировать течение болезни на фоне проводимой терапии. При проведении пикфлоуметрии четкой зависимости от степени контроля бронхиальной астмы у детей Вы не выявили. Все ли пациенты с астмой проводят пикфлоуметрию в Пермском крае и есть ли смысл проводить пикфлоуметрию?
3. В исследовании четверо детей получали биологическую терапию (омализумаб и меполизумаб), но все равно не достигли полного контроля (частичный контроль). Как Вы с ними поступили дальше для достижения полного контроля? В таблице 3.9 указаны и другие препараты биологической терапии- дупилумаб, реслизумаб, достигали ли контроля дети с БА на этих биологических препаратах?

### **Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней».**

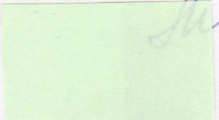
Диссертационная работа Юлии Сергеевны Алиевой «Совершенствование комплексной оценки контроля бронхиальной астмы у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для медицины.

В работе Алиевой Юлии Сергеевны содержится решение важной научной задачи по совершенствованию комплексного подхода оценки контроля и риска обострений бронхиальной астмы у детей с уточнением роли клинических, воспалительных, функциональных и молекулярно-генетических факторов.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Алиевой Юлии Сергеевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства

Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор Алиева Юлия Сергеевна - заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, профессор

 Маргарита Кузьминична Ермакова  
14.05.2026

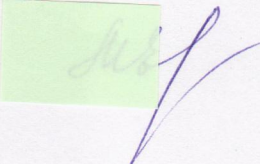
Адрес: 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Телефон: тел.: 8 (3412) 52-62-01; 8 (3412) 36-23-77

Официальный сайт: <https://www.igma.ru/>

Электронная почта: [rector@igma.udm.ru](mailto:rector@igma.udm.ru); [kafedrapdb@yandex.ru](mailto:kafedrapdb@yandex.ru)

Я, Ермакова Маргарита Кузьминична, даю свое согласие на включение моих персональных данных, в документы, связанные с работой диссертационного совета, их дальнейшую обработку и хранение. Совместных публикаций с автором не имею.

 Маргарита Кузьминична Ермакова  
14.05.2026

Подпись д.м.н., профессора

М.К. Ермаковой заверяю:

