

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук,
профессора Полунина Михаила Михайловича
на диссертацию Статешной Паулы Александровны
«Эндотипы хронического риносинусита у детей:
оптимизация диагностики», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.3. Оториноларингология

Актуальность выбранной темы

Тема диссертационной работы Статешной П.А. посвящена актуальной проблеме оториноларингологии – диагностике и лечению хронического риносинусита у детей. Хронический риносинусит – это гетерогенное заболевание, распадающееся на множество фенотипов с различными патогенетическими механизмами. Манифестация ХРС как правило происходит во взрослом возрасте, поэтому очень мало исследований, посвященных этиологии и патогенезу ХРС у детей. Клинические фенотипы заболевания не дают полного представления о механизмах развития хронического воспаления, что затрудняет выбор патогенетической терапии. Несмотря на множество предложенных схем, единая концепция эндотипирования ХРС у детей на сегодняшний день отсутствует. Основная задача эндотипирования – определение мишеней для точечной биологической терапии, например, применения моноклональных антител, так как медикаментозная терапия является основой ведения ХРС у детей. Наиболее часто используемые методы лечения - антибиотики, интраназальные стероиды и ирригационная терапия не имеют высокого уровня доказательств эффективности у детей. Функциональная эндоскопическая синусхирургия в лечении ХРС у детей показала свою эффективность и безопасность, но иногда она ограничена возрастом. Использование биологической терапии широко изучается у взрослых, а у детей при ХРС эти иссле-

дования единичны, на сегодняшний день – это перспективное направление лечения для отдельных эндотипов ХРС. Верификация эндотипа позволит фиксировать донозологические изменения, предопределяя группу риска, и обеспечит возможность персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению. Указанные моменты обуславливают актуальность поставленной проблемы.

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

Для достижения поставленной цели, автор проводит тщательный анализ биомаркеров, основываясь на доказательствах информативности маркера по данным литературы (194 источника) и перспективе терапевтического воздействия. Для выделения эндотипов по структуре изученных 12 показателей применен иерархический метод кластеризации. Методом дисперсионного анализа найдено статистически значимое различие для маркеров, имеющих наибольшую дискриминирующую мощность. Эндотипы сформированы по данным паттернов воспаления и далее проведено сопряжение с клиническими группами пациентов, т.е. фенотипами. При разработке математической модели алгоритма были сопоставлены результаты лабораторных исследований с классами эндотипов путем пошагового дискриминантного анализа. Все это, наряду с теоретическим обоснованием и объективностью автора при изложении основных научных положений, позволяет считать полученные результаты достоверными, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, обоснованными.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Исследование проведено на достаточном клиническом материале (357 амбулаторных карт и 160 больных) с применением современных методов исследования, что позволило автору выполнить работу на высоком научно-методическом уровне и получить достоверные результаты. Исследование проведено методологически правильно, полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением современных методик биологиче-

ской и математической статистики, что позволяет их считать достаточно достоверными.

Впервые проведена комплексная оценка широкого спектра иммунологических маркеров сыворотки крови и носового секрета у детей с хроническим риносинуситом. Научной новизной исследования безусловно является определение ранее не описанных эндотипов ХРС у детей: Th-1-эндотип, Th-2-эндотип и эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки. Впервые проведено сопряжение между фенотипами и вновь выявленными эндотипами ХРС у детей. Установлено, что фенотип ХРС без коморбидной патологии имеет Th-1-эндотип, фенотип ХРС с полипами и сопутствующими коморбидными состояниями - аллергическим ринитом и бронхиальной астмой имеет Th-2-эндотип, фенотип ХРС на фоне гипертрофии лимфоэпителиального кольца глотки имеет отдельный эндотип.

Впервые выявлены субэндотипы Th-2-эндотипа ХРС у детей и установлена их связь с развитием коморбидной патологии: субэндотип ХРС с полипами, субэндотип ХРС с сопутствующим аллергическим ринитом и субэндотип ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой.

Впервые доказано, что диагностическими критериями эндотипа могут служить маркеры носового секрета. Это подтверждено путем сравнения результатов исследования маркеров носового секрета и сыворотки крови тех же пациентов. На основе анализа маркеров разработаны две дискриминантные модели диагностики: для определения эндотипа ХРС у детей, основанная на оценке содержания маркеров носового секрета, и для определения субэндотипа ХРС у детей, основанная на оценке содержания маркеров в сыворотке крови.

Автором представлен алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов (Патент РФ на изобретение №2816051), который существенно расширяет возможности диагностики типа иммунного ответа у конкретного пациента и выбора персонализированного лечения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научно-практическая значимость работы несомненна, так как на основе результатов обследования больных расширены возможности диагностики ХРС у детей за счет определения молекулярных маркеров воспаления в носовом секрете и сыворотке крови. Разработан дополнительный неинвазивный метод диагностики эндотипа ХРС – анализ уровня маркеров воспаления в носовом секрете пациента. Подтверждена необходимость определения маркеров сыворотки крови для выявления субэндотипов ХРС с Th-2-эндотипом.

Выявленные молекулярные маркеры субэндотипов ХРС могут быть использованы для индивидуального подбора биологической терапии при лечении тяжелых форм Th-2-эндотипа ХРС, что повысит эффективность лечения этой группы больных.

Результатом проведенных исследований стала разработка способа ранней диагностики эндотипов ХРС у детей. Предложенный способ апробирован и внедрен в базовых отделениях кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа «Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики и лечения», представленная Статешной Паулой Александровной, полностью соответствует специальности 3.1.3. Оториноларингология, медицинские науки и соответствует пункту 2 паспорта специальности: разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе: 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus (из них 1 обзор); 1 патент РФ на изобретение; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и оценка содержания диссертации

Представленная работа достаточно объёмна, содержит 155 страниц включая иллюстрации - 39 рисунков и 49 таблиц. Построена соответственно общепринятым требованиям: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, описанные в четырех главах, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 194 источника, из них 39 отечественных и 155 иностранных.

Во введении обосновывается актуальность проблемы патогенеза хронического синусита, сформулированы цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, отражены научная новизна, практическая значимость, внедрение результатов работы в практику.

В первой главе работы проведен тщательный анализ современной литературы, касающейся изучения проблемы иммунопатогенеза хронического риносинусита, сформулированы особенности течения болезни в детском возрасте. Анализируется роль медиаторов иммунных и воспалительных реакций в формировании хронического воспаления дыхательных путей. Подробно описаны возможности современных методов диагностики. Отмечены перспективы биологической терапии хронического риносинусита. Проработав значительный объём литературного материала по теме, автор систематизирует ряд не изученных вопросов: какие эндотипы хронического воспаления формируют хронический риносинусит у детей, какие приводят к развитию коморбидной патологии, какие биологические маркеры могут служить эффективными диагностическими критериями эндотипа? Что является точкой приложения для поиска таргетной терапии?

Во второй главе диссертационной работы описаны материалы и методы исследования. Анализируется обширный клинический материал 357 амбулаторных карт пациентов с уже выставленным диагнозом «Хронический риносинусит» и 160 больных, находившихся на лечении в клинике кафедры оториноларингологии ФГБУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России на базе оториноларингологических отделений ГБУ РО «Центральная городская больница им. Н.А. Семашко в г. Ростова-на-Дону» и ГБУ РО «Областная детская клиническая больница». В группу обследуемых вошли больные с заболеваниями околоносовых пазух в возрас-

те от 5 до 17 лет. Представлены группы больных по фенотипам хронического риносинусита.

Методы исследования, используемые в работе современны, информативны, достаточны по объёму. Необходимо отметить достаточно высокий методический уровень. Результаты, полученные в процессе исследования, обработаны с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики, а также использованы методы кластерного и дискриминантного анализа.

Третья глава посвящена исследованию клинических симптомов хронического риносинусита путем анализа амбулаторных карт пациентов: выявляли частоту встречаемости основных симптомов ХРС, на основании которых был выставлен диагноз. Представлен анализ чувствительности и специфичности субъективных симптомов ХРС. Приведена статистика наличия коморбидной патологии у этих больных. Проведя анализ симптомов и данных дополнительного обследования, выявлено, что у детей можно использовать большинство диагностических средств, доступных для взрослых, но их чувствительность низкая.

Четвертая и пятая глава посвящены результатам клинического исследования. Для определения эндотипов ХРС кластерный анализ был проведен во всей выборке пациентов, без разделения на группы и возрастные периоды. На основании анализа сопряжения между фенотипами и эндотипами/субэндотипами, полученными при кластеризации параметров носового секрета и сыворотки крови, показано, что ХРС у детей имеет три эндотипа с соответствующими клиническими проявлениями: Th-1-эндотип с фенотипом ХРС без коморбидной патологии, эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки и Th-2-эндотип с фенотипом ХРС с полипами и сопутствующими коморбидными состояниями - аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, который проявляется наличием трех соответствующих субэндотипов. Для каждого эндотипа и субэндотипа выявлены биологические маркеры, обладающие высокой дискриминантной мощностью.

Шестая глава собственных исследований отражает разработку алгоритма диагностики. Наименее инвазивным способом исследования у ребенка

с ХРС, помимо рекомендованных регламентирующими документами, является забор носового секрета. Представленный способ дифференциальной диагностики эндотипа ХРС основан на исследовании воспалительных маркеров в носовом секрете, по экспрессии которых определяется Th-1- и Th-2-эндотипы и эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки. Для выявления субэндотипов Th-2-эндотипа, автором предложен второй этап диагностики – определение маркеров в сыворотке крови, что позволяет выявлять маркеры риска развития ХРС с коморбидной патологией. На данный алгоритм дифференциальной диагностики эндотипов ХРС у детей получен Патент РФ № 2816051.

В заключении автор в сжатой форме описывает суть и основные положения диссертации с обсуждением собственных исследований. Ознакомление с заключением даёт представление о выполненном исследовании и раскрывает возможности диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов. Данный метод существенно улучшает возможности диагностики ХРС у детей, что позволяет использовать персонифицированный подход к лечению.

Диссертация написана научным языком, грамотно построена, собственные исследования обоснованы и ясно изложены. В целом диссертация является завершённым трудом.

Выводы и рекомендации практическому здравоохранению вытекают из поставленных задач и результатов собственных исследований.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает содержание диссертации, соответствует её основным положениям, хорошо иллюстрирован.

В работе встречаются некоторые грамматические и стилистические ошибки при изложении материала. Отмеченные замечания и погрешности не носят принципиального характера, не умаляют достоинства диссертации и не снижают научную и практическую ценность работы.

Заключение

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, объему методическому уровню исполнения диссертация Статешной Паулы Александровны «Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики» соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Статешная Паула Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. Оториноларингология.

Официальный оппонент:

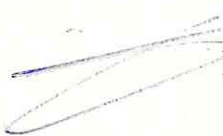
доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой оториноларингологии ИХ

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

(Пироговский Университет)

 Михаил Михайлович Полунин

Подпись д.м.н., профессора Полунина М.М. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский Университет)

к.м.н., доцент

17.09.2025г.

 Ольга Михайловна Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова д.1, Тел.: +7(495) 434-84-64, e-mail: uchsovet@rsmu.ru, Веб сайт <http://rsmu.ru>