

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук,
профессора Овчинникова Андрея Юрьевича
на диссертацию Статешной Паулы Александровны
«Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагности-
ки», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.3. Оториноларингология

В диссертации Статешной П.А. «Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, рассматривается одна из сложных проблем оториноларингологии – патогенез хронического риносинусита, а также особенности диагностики этой патологии у детей, в том числе при коморбидных состояниях.

Актуальность темы обусловлена неуклонным ростом числа больных с патологией околоносовых пазух, а также манифестацией симптомов хронического риносинусита в детском возрасте. Современные представления о механизмах хронического воспаления верхних дыхательных путей стремительно меняются. Учитывая особенности развития иммунной системы в процессе онтогенеза и тот вклад, который вносит патология лимфоэпителиального кольца глотки в детском возрасте, у детей возможно вовлечение иных механизмов развития хронического воспаления, принципиально отличающихся от взрослых. Клиническая практика показывает, что хронический риносинусит является одними из трудных диагнозов для выбора тактики лечения, потому что многочисленные проявления и сопутствующая коморбидная патология не всегда отражают патогенез заболевания у конкретного пациента. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях описаны эндотипы ряда заболеваний верхних дыхательных путей у взрослых. Подобные исследования у детей не проводились

не только в России, но и во всем мире, поэтому исследование эндотипов риносинусита в детском возрасте представляется очень перспективным.

Целью представленной работы явилось повышение эффективности диагностики хронического риносинусита у детей путем определения эндотипа. Эту цель автор достигает решением задач, которые конкретны и четко представлены в диссертации. В целом, цель и задачи исследования сформулированы правильно.

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

Диссертационная работа Статешной П.А. представляет собой самостоятельное научное исследование. Базисом для постановки цели, задач, выбора дизайна исследования стал существенный объем проанализированной литературы – 194 работы (39 отечественной и 155 зарубежной литературы).

Научные положения, выводы и рекомендации автора обоснованы и аргументированы результатами клинических, инструментальных и лабораторных исследований 160 пациентов. Адекватный статистический анализ полученных результатов исследования свидетельствует о достоверности данных, представленных в работе.

Результаты диссертационного исследования заслушаны и обсуждены на всероссийских научно-практических конференциях. Основные положения диссертационного исследования используются как в практической деятельности государственных учреждений (ГБУ РО «Детская поликлиника железнодорожного района» в г. Ростове-на-Дону, ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в г. Ростове-на-Дону), так и в деятельности учреждений высшего образования (на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) для преподавания дисциплины студентам и клиническим ординаторам.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Все полученные данные обрабатывались с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики, выполнялась проверка на нормальность распределения,

однофакторный дисперсионный анализ, кластерный и дискриминантный анализ. Для определения объема репрезентативной выборки, характеризующей генеральную совокупность по распространенности хронического риносинусита у детей использовали данные Росстата на 1.01.2018 года: число постоянно проживающих жителей в возрасте до 18 лет в Ростовской области.

Автор впервые провел исследование провоспалительных медиаторов одновременно в сыворотке крови и в носовом секрете у детей с хроническим риносинуситом в разных возрастных группах и у детей с наличием коморбидной патологии. Впервые выявлены эндотипы ХРС у детей. Научную новизну подтверждает факт выявления, ранее не описанного у взрослых пациентов эндотипа ХРС, ассоциированного с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки. Наряду с этим выявлены Th-1 и Th-2-эндотипы ХРС у детей, ранее описанные у взрослых, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Автором впервые определена связь между клиническими проявлениями ХРС у детей и эндотипом. 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 патогенетические паттерны хронического воспаления у детей с коморбидной патологией, что позволило выделить отдельные субэндотипы Th-2-эндотипа ХРС, а также установить их связь с развитием коморбидной патологии: субэндотип ХРС с полипами, субэндотип ХРС с сопутствующим аллергическим ринитом и субэндотип ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой.

Автором впервые показано, что диагностику эндотипа у детей можно проводить с помощью определения воспалительных маркеров в носовом секрете. 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.

Впервые обоснован алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов. Новизна, оригинальность представленного материала подтверждена Патентом РФ на изобретение (Патент РФ №2816051).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа является значимой для науки и практики, так как на основе результатов обследования больных был разработан диагностический алгоритм определения эндотипов ХРС у детей, за счет определения молекулярных маркеров воспаления в носовом секрете и сыворотке крови. Разработаны чёткие и достоверные рекомендации к выбору комплексного лечения ХРС, согласно его эндотипу, позволяющие повысить эффективность лечения этой группы больных.

Предложенный способ диагностики внедрен в практику работы оториноларингологических отделений ГБУ РО «Детская поликлиника железнодорожного района» в г. Ростове-на-Дону; оториноларингологического отделения ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в г. Ростове-на-Дону. Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и студентами 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

Общая характеристика диссертационной работы. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования и лечения, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 194 (39 отечественной и 155 зарубежной литературы). Работа иллюстрирована 39 рисунками и 49 таблицами.

Во введении аргументирована актуальность диссертационного исследования с учетом разработанности выбранной темы, четко сформулированы цели и задачи, обозначено этическое сопровождение.

В первой главе содержится обзор литературных сведений по теме диссертационного исследования. Анализ имеющихся публикаций показал, что, несмотря на достигнутые успехи в изучении этиопатогенеза хронического риносинусита, данный вопрос остается дискуссионным. Отсутствуют клинические исследования в детской популяции. Автором отмечена необходимость более детального изучения ХРС у детей, базирующегося на иммунологических данных. Обсуждаемая глава диссертации является важным разделом, характеризующим клиническое и научное мышление автора.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. На первом этапе исследования произведен анализ амбулаторных карт 357 пациентов. В клинический этап исследования включено 160 больных. Контрольную группу составили 30 здоровых детей, находившихся на лечении в базовых отделениях кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. Изложены критерии включения пациентов в выборку, описаны клинические, лабораторные, морфологические, статистические методы исследования. Текстовый материал дополнен необходимыми иллюстрациями и таблицами. Все используемые методики современные и информативные.

Результаты собственных исследований представлены в четырех главах.

В третьей главе на основе анализа амбулаторных карт 357 пациентов оценена диагностическая значимость клинических симптомов хронического риносинусита у детей. При сборе анамнеза и жалоб выявляли частоту встречаемости основных симптомов ХРС, на основании которых был выставлен диагноз. Проведя анализ симптомов и данных дополнительного обследования детей с ХРС, выявлено, что у детей можно использовать большинство диагностических средств, доступных для взрослых, но их чувствительность низкая. В настоящее время нет достаточно информативных тестов для ранней диагностики ХРС у детей.

В четвертой главе представлены результаты определения маркеров воспаления в носовом секрете у 160 пациентов и в контрольной группе. С помощью кластерного и дисперсионного анализа выявлены три эндотипа с соответствующими клиническими проявлениями - Th-1-эндотип с фенотипом ХРС без коморбидной патологии, эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки и Th-2-эндотип с фенотипом ХРС с полипами и сопутствующими коморбидными состояниями - аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Автором найдены диагностические маркеры, обладающие наибольшей дискриминантной мощностью. Для Th-1-эндотипа ХРС является IFN- γ , маркерами Th-2-эндотипа - ЕСР и IL-33, маркерами эндотипа ХРС, ассоциированного с гипертрофией лимфокольца глотки - IL-35, MPO, TGF- β 1. Все эндотипы имеют достоверное сопряжение с фенотипами ХРС.

В пятой главе автор приводит результаты определения эндотипов ХРС у детей по маркерам сыворотки крови. В результате исследования показано, что Th-2-эндотип ХРС имеет три субэндотипа, которые определяют развитие коморбидных состояний. Диагностическими маркерами сыворотки крови для субэндотипа ХРС с полипами являются - IL-17 и IL-22, для субэндотипа ХРС с аллергическим ринитом - ЕСР, для субэндотипа ХРС с сопутствующей бронхиальной астмой - снижение уровня IL-35.

В шестой главе с помощью использования многомерной статистики для анализа маркеров сформулирован математический алгоритм дифференциальной диа-

гностики эндотипов и субэндотипов ХРС у детей. Оригинальность способа подтверждена Патентом РФ на изобретение.

В заключении автор анализирует и обсуждает полученный при клиническом исследовании материал. Результаты проведенного автором исследования позволили утверждать, что оптимизированный алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов существенно улучшает возможности определения типа иммунного ответа у конкретного пациента и позволяет разработать персонифицированный подход к лечению.

Таким образом, объём клинических исследований и повышение эффективности диагностики ХРС у детей за счет определения молекулярных маркеров воспаления в носовом секрете и сыворотке крови путем разработки дополнительного метода диагностики эндотипа ХРС, иллюстрация отдельных этапов применения способа примерами из историй болезней, свидетельствуют об обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы, их несомненной достоверности.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Содержание автореферата полностью отражает суть диссертационной работы и соответствует положениям, выносимым на защиту.

Принципиальных замечаний нет. В тексте встречаются опечатки, имеются стилистические погрешности, но они не снижают научно-практической значимости диссертации.

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

Официальные оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой оториноларингологии

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России

Андрей Юрьевич Овчинников

Подпись доктора медицинских наук, профессора Овчинникова А.Ю. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский

университет медицины» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Юрий Александрович Васюк

«28» 09 2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д.4.

Тел.: (495) 609-67-00, E-mail: msmsu@msmsu.ru