

государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2022 года Статешная Паула Александровна работает в должности ассистента кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России по настоящее время.

Научный руководитель: Стагниева Ирина Вениаминовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. Оториноларингология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

По актуальности поставленных задач, методическому и научному уровню исследований, их новизне и практической значимости работа Статешной Паулы Александровны является законченной научно-квалификационной работой.

Актуальность темы диссертационного исследования

Тема научной работы Статешной Паулы Александровны, представленная в качестве кандидатской диссертации, относится к одной из актуальных проблем

оториноларингологии – улучшению диагностики хронического риносинусита у детей.

Хроническим риносинуситом (ХРС) страдает более 10% населения мира [EPOS 2020, ICAR RS 2021]. Средняя частота встречаемости ХРС у взрослого населения в мире составляет порядка 5-28%, в последние годы имеется тенденция к увеличению данной патологии. Распространенность ХРС у детей в России составляет 1-4% [Малявина У.С., Русецкий Ю.Ю., 2022; Дроздова М.В. и соавт., 2023]. Несмотря на накопленную информацию по диагностике и лечению риносинусита у детей, обобщенных показателей распространенности ХРС среди детского населения очень мало. Диагноз ХРС чаще всего выставляется на четвертом-пятом десятилетии жизни, когда заболевание имеет многочисленные проявления и нередко сопровождается тяжелыми коморбидными заболеваниями. Наиболее частой коморбидной патологией хронического риносинусита является бронхиальная астма. В России распространенность бронхиальной астмы среди детей колеблется от 10,6 до 16,9 % [Солтанова Р.Я., 2023]. 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 [Поляков Д.П., Юнусов А.С., Карнеева О.В. и др., 2021]. Многие вопросы остаются без ответа, включая механизм инициации ХРС, но, по-видимому, это результат сочетания факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и случайных событий, которые в совокупности способствуют разрушению эпителиального барьера. Верификация эндотипа позволит фиксировать донозологические изменения, определяя группу риска, и обеспечит возможность персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению. Таким образом, выявление маркеров и определение эндотипов у детей повысит эффективность диагностики ХРС на раннем этапе его развития и обеспечит персонализированную тактику ведения.

Таким образом, поставленная диссертантом цель – повышение эффективности диагностики хронического риносинусита у детей путем определения эндотипа – является актуальной.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, охватывающей актуальные вопросы диагностики хронического риносинусита у детей. Обзор литературы и фактический материал изложены информативно.

Автором поставлены цель и задачи исследования, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту, определены объем и методы исследований. Автором лично проведена выборка больных, полное клиническое обследование (сбор анамнеза, осмотр, инструментальные исследования), анализ историй болезни, разработка структуры компьютерной базы больных по основным показателям, необходимым для дальнейшей работы,

При непосредственном участии автора разработан способ дифференциальной диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей (получен патент РФ № 2816051 от 26.03.2024 г.).

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Высокая достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, продуманном методологическом подходе к выполнению исследования с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании комплекса современных лабораторных методов исследования, сравнительном многофакторном анализе показателей, статистической обработке полученных данных с использованием пакетов прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel 2010», STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США).

Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, сформулированы кратко, имеют несомненное

научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены четко, конкретно и могут служить руководством для врачей оториноларингологов.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Диссертационная работа представляет клиническое исследование на основе патентоспособных научных разработок.

Впервые проведена комплексная оценка широкого спектра иммунологических маркеров сыворотки крови и носового секрета у детей с хроническим риносинуситом.

Впервые выявлены эндотипы ХРС у детей. При аналитической оценке результатов клинических и иммунологических исследований представлены три эндотипа: Th-1-эндотип, Th-2-эндотип и эндотип ХРС, ассоциированный с гипертрофией лимфоэпителиального кольца глотки.

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 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 и/или сыворотки крови. 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 (Патент РФ

№2816051), который существенно улучшает возможности определения типа иммунного ответа у конкретного пациента и персонализированного лечения.

Практическая значимость проведенных исследований

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.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Результаты проведенного исследования доказали, что фенотип ХРС у детей не всегда отражает эндотип заболевания, необходимым диагностическим критерием может служить определение типа иммунного ответа у конкретного пациента.

При изучении маркеров носового секрета и сыворотки крови у детей с ХРС выявлено 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, который проявляется наличием трех соответствующих субэндотипов.

В качестве диагностических критериев эндотипа ХРС определены маркеры носового секрета и/или сыворотки крови, что важно для выбора

биологической терапии для лечения тяжелых форм Th-2-эндотипа ХРС и профилактики коморбидной патологии.

В результате проведенного исследования разработан оптимизированный алгоритм диагностики ХРС с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов и субэндотипов, который существенно улучшает возможности определения типа иммунного ответа у конкретного пациента и позволяет разработать персонализированный подход к лечению.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику 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.

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы (выписка из протокола №4/22 очередного заседания Локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России от 24.02.2022г.).

Специальность, которой соответствует диссертация

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 международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 патент РФ на изобретение, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Бойко Н.В., **Статешная П.А.**, Гукасян Е.Л., Стагниева С.Д. Хронический риносинусит у детей // **Российская ринология**. 2021.- Т. 29.- № 3. -С. 161-166.

2) Стагниева И.В., **Статешная П.А.**, Бойко Н.В., Стагниева С.Д. Эндотипы хронического риносинусита у детей // **Российская ринология**. 2024. – Т. 32. – № 2. – С. 82-88.

3) Стагниева И.В., **Статешная П.А.**, Бойко Н.В., Стагниева С.Д. Алгоритм диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей // **Российская ринология**. 2024. – Т. 32. – № 3. – С. 181-188.

Патенты:

1) Патент РФ на изобретение №2816051 Способ дифференциальной диагностики эндотипов хронического риносинусита у детей // **Статешная П.А.**, Стагниева И.В. опубликован 26.03.2024. - бюл. №9. – 14с.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) **Статешная П.А.**, Быкова В.В. Хронический риносинусит у детей: фенотипы и эндотипы // В сборнике: Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием "Актуальные вопросы оториноларингологии". Под общ. ред. А.А. Блоцкого. 2019. С. 26-27.

2) Стагниева И.В., **Статешная П.А.**, Бойко Н.В., Быкова В.В. Перспективы исследования фенотипов хронического риносинусита у детей // В сборн.: Актуальные вопросы оториноларингологии. под. ред. А.Г. Волкова. Ростов-на-Дону. 2019. С. 56-58.

3) **Статешная П.А.** Эндотипирование хронического риносинусита у детей // В кн.: 7-я итоговая научная сессия, посвященная 90-летию Ростовского государственного медицинского университета. Сборник материалов. Ростов-на-Дону. 2020. С. 50-51.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) XV Конгрессе ринологов 2023 г. Москва;
- 2) XII Петербургском форуме оториноларингологов России 25-27 апреля 2023 г. Санкт-Петербург;
- 3) Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Интеграция и инновации в оториноларингологии» 23-25 марта 2023 г. г. Самара;
- 4) V Всероссийском конгрессе национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, 1-3 ноября 2023г., г. Сочи;
- 5) XIII Петербургском форуме оториноларингологов России 24-26 апреля 2024 г. Санкт-Петербург;
- 6) VIII Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи» 9-11 октября 2024 г. Москва.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. №0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Статешной Паулы Александровны «Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. Оториноларингология.

Заключение принято на заседании кафедры оториноларингологии, протокол №5 от 02 октября 2024 года, утверждено на заседании научно-экспертного совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Присутствовали на заседании 25 человек. Результаты голосования: «за» - 25 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №03 от 15 октября 2024 года.

Заведующий кафедрой оториноларингологии

ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент



Ирина Вениаминовна Стагниева

Подпись доктора медицинских наук, доцента И.В. Стагниевой заверяю:

ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Наталия Германовна Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). 344022, Российская Федерация, Ростовская область, переулок Нахичеванский 29, телефон: +7 (863) 250-42-00, адрес электронной почты: okt@rostgmu.ru, оф.сайт <https://rostgmu.ru/>