

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Пампуры Александра Николаевича
на диссертационную работу Горбуновой Ксении Викторовны «Влияние
возраста и пола на коморбидное течение бронхиальной астмы и
аллергического ринита у детей и подростков», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.21 — Педиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

Бронхиальная астма и аллергический ринит относятся к наиболее распространенным хроническим заболеваниям детского возраста. Их сочетанное течение обусловлено общностью патогенетических механизмов, прежде всего Т2-зависимого воспаления слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, и в настоящее время рассматривается в рамках концепции единых дыхательных путей.

Аллергический ринит способен существенно модифицировать течение бронхиальной астмы, снижать уровень контроля заболевания, ухудшать качество жизни пациентов и увеличивать потребность в лекарственной терапии. В свою очередь, клинические проявления бронхиальной астмы и аллергического ринита могут перекрываться, что затрудняет оценку вклада каждого заболевания в формирование респираторной симптоматики. Особое значение данная проблема приобретает у детей и подростков, поскольку в период роста и полового созревания происходят существенные изменения анатомо-физиологических параметров дыхательной системы, гормонального профиля и иммунологической реактивности.

Известно, что бронхиальная астма характеризуется выраженным возрастнo-половым диморфизмом: в препубертатном возрасте заболевание чаще встречается и в ряде случаев протекает тяжелее у мальчиков, тогда как в подростковом возрасте клинические проявления астмы могут усиливаться у девочек. Вместе с тем большинство исследований посвящено

изолированному течению бронхиальной астмы либо проведено во взрослой популяции. Закономерности возрастной динамики сочетанного течения бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей и подростков, особенно при одновременной оценке клинических симптомов, функции верхних и нижних дыхательных путей, системных и локальных маркеров Т2-воспаления, изучены недостаточно.

Актуальность исследования К. В. Горбуновой определяется также необходимостью раннего выявления назальной обструкции и полипозно-гиперпластических изменений синоназальной слизистой оболочки у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Подобные изменения традиционно рассматриваются преимущественно как проблема взрослых пациентов, хотя представленные автором данные свидетельствуют о возможности их формирования уже в детском и подростковом возрасте.

Таким образом, выбранное направление исследования представляется своевременным и имеет существенное значение для педиатрии, детской аллергологии, пульмонологии и оториноларингологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель работы заключается в оптимизации помощи детям и подросткам с коморбидным течением бронхиальной астмы и аллергического ринита на основании определения закономерностей возрастной эволюции заболеваний с учетом половых различий.

Для достижения поставленной цели автором последовательно решены четыре задачи, включающие изучение клинических и функциональных характеристик бронхиальной астмы и аллергического ринита, системных маркеров Т2-зависимого воспаления, взаимосвязей уровня тестостерона с клинико-функциональными и иммунологическими параметрами, а также разработку системы функциональных фенотипов сочетанного течения заболеваний.

Исследование проведено на значительном клиническом материале. Проанализированы данные 530 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с сочетанным течением аллергической бронхиальной астмы и аллергического ринита. В ретроспективную часть включены сведения о 162 пациентах, в проспективную — результаты обследования 368 пациентов. Обследованные были разделены на три возрастные группы: детский возраст (6–9 лет), пациенты раннего подросткового возраста (10–14 лет) и позднего подросткового возраста (15–17 лет). Отдельный анализ выполнен в группах мальчиков и девочек.

Методический комплекс соответствовал цели и задачам исследования. В работе использованы клинические и анамнестические данные, валидизированные опросники CARAT-10, TNSS и SNOT-22, исследование функции внешнего дыхания, расчет z-критериев спирометрических показателей, определение пикового назального инспираторного потока, лабораторное определение количества эозинофилов периферической крови, общего IgE и тестостерона в сыворотке крови, исследование локальных маркеров T2-зависимого воспаления в назальном секрете, а также оториноларингологическое обследование, включая риновидеоэндоскопию и компьютерную томографию околоносовых пазух по показаниям.

Для расчета должноствующих значений пикового назального инспираторного потока обследована отдельная группа из 158 здоровых детей и подростков. На основании полученных данных разработаны регрессионные уравнения, учитывающие пол и рост ребенка.

Статистический анализ проведен с использованием программ Statgraphics Centurion и языка R. В зависимости от типа и распределения данных применялись параметрические и непараметрические критерии, корреляционный анализ Спирмена, критерии для анализа таблиц сопряженности. Использованный статистический аппарат в целом соответствует структуре данных и поставленным исследовательским задачам.

Объем клинического материала, комплексность обследования и использование современных методов статистического анализа позволяют считать основные положения и выводы работы научно обоснованными.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые в крупной педиатрической когорте комплексно охарактеризована разнонаправленная возрастная динамика бронхиальной астмы у мальчиков и девочек с коморбидным аллергическим ринитом. Показано, что в когорте госпитализированных пациентов у мальчиков по мере взросления уменьшается выраженность бронхиальных симптомов и улучшается бронхиальная проходимость, тогда как у девочек наблюдается противоположная тенденция — нарастание клинических проявлений астмы и снижение показателей бронхиальной проходимости.

Существенным результатом исследования является установление несинхронности возрастной динамики поражения верхних и нижних дыхательных путей. У пациентов обоего пола по мере взросления нарастают симптомы аллергического ринита и ухудшается назальная респираторная функция. У мальчиков это происходит на фоне улучшения бронхиальной проходимости, что формирует клинико-функциональную диссоциацию между состоянием верхних и нижних дыхательных путей. Данная закономерность имеет не только теоретическое, но и непосредственное клиническое значение, поскольку уменьшение симптомов бронхиальной астмы у мальчиков-подростков может создавать ошибочное представление об улучшении состояния дыхательной системы в целом.

Впервые выполнена системная оценка возрастной динамики полипозных и гиперпластических изменений синоназальной слизистой оболочки у детей и подростков с сочетанным течением бронхиальной астмы и аллергического ринита. Показано, что формирование данных изменений

возможно уже в детском возрасте, а максимальная частота их выявления приходится на поздний подростковый период.

Значительный интерес представляют результаты анализа гормонально-иммунологических взаимосвязей. В группе мальчиков установлены положительные корреляции уровня системного тестостерона с показателями контроля бронхиальной астмы и бронхиальной проходимости, а также отрицательные корреляции с абсолютным уровнем эозинофилов крови и уровнем общего IgE крови. В группе девочек аналогичные взаимосвязи не выявлены. Полученные результаты дополняют представления о возможной роли андрогенов в формировании возрастного-полового диморфизма бронхиальной астмы.

К новым методическим результатам следует отнести разработанные автором регрессионные уравнения для определения долженствующих значений пикового назального инспираторного потока у детей и подростков разного пола.

Оригинальным является предложенный подход к функциональному фенотипированию сочетанного течения бронхиальной астмы и аллергического ринита, основанный на одновременной оценке z-критерия ОФВ1/ФЖЕЛ и пикового назального инспираторного потока. Автором выделены четыре функциональных фенотипа:

1. отсутствие функциональных признаков бронхиальной и назальной обструкции;
2. преимущественно бронхиальная обструкция;
3. преимущественно назальная обструкция;
4. сочетанная бронхиальная и назальная обструкция.

Установлена зависимость распределения функциональных фенотипов от возраста и пола. У мальчиков по мере взросления увеличивается доля преимущественно назального фенотипа и уменьшается доля преимущественно бронхиального фенотипа. У девочек возрастает доля

встречаемости фенотипа с сочетанным нарушением бронхиальной и назальной проходимости.

Таким образом, диссертантом получены новые данные, расширяющие представления о клинической, функциональной и иммунологической гетерогенности сочетанного течения бронхиальной астмы и аллергического ринита в педиатрической популяции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в развитии концепции единых дыхательных путей. Полученные результаты показывают, что общность T2-зависимых механизмов воспаления при бронхиальной астме и аллергическом рините не означает обязательной синхронности функциональных изменений верхних и нижних дыхательных путей.

Работа дополняет представления о возрастном-половом диморфизме бронхиальной астмы и указывает на возможное участие андрогенных механизмов в улучшении клинико-функциональных характеристик заболевания у мальчиков в подростковом возрасте.

Предложенная система функциональных фенотипов создает предпосылки для дальнейшего развития персонифицированного подхода к оценке коморбидных аллергических заболеваний дыхательной системы.

Практическая значимость работы определяется возможностью использования полученных результатов при диспансерном наблюдении детей и подростков с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Автор обоснованно рекомендует проводить отдельную динамическую оценку бронхиальной и назальной проходимости, поскольку положительная динамика одного заболевания не исключает прогрессирования другого.

Использование опросников в сочетании со спирометрией и определением пикового назального инспираторного потока позволяет объективно оценивать состояние верхних и нижних дыхательных путей и выявлять доминирующий уровень обструкции.

Результаты, свидетельствующие о возможности раннего формирования полипозных и гиперпластических изменений синоназальной слизистой оболочки, обосновывают необходимость своевременного оториноларингологического обследования детей и подростков с бронхиальной астмой и длительно протекающим аллергическим ринитом.

На основании разработанных регрессионных уравнений создана программа для ЭВМ, предназначенная для диагностики носовой обструкции у детей и подростков разного пола, зарегистрированная в Роспатенте.

Предложенное функциональное фенотипирование может применяться как дополнительный инструмент выбора направления диагностического поиска и определения доминирующей терапевтической мишени: бронхиальной, назальной либо сочетанной обструкции.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах и включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу, посвященную собственным результатам, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшего изучения проблемы, список сокращений, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 35 рисунками. Библиографический список включает 167 источников, в том числе 37 отечественных и 130 зарубежных публикаций.

Во введении обоснована актуальность исследования, представлены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, сведения о личном вкладе автора, апробации работы и публикациях.

Первая глава содержит подробный анализ современных представлений о коморбидном течении бронхиальной астмы и аллергического ринита.

Рассмотрены концепция единых дыхательных путей, механизмы T2-зависимого воспаления, возрастные и половые особенности бронхиальной

астмы и аллергического ринита, функциональные методы оценки бронхиальной и назальной проходимости, роль системных и локальных биомаркеров, а также возможное влияние половых гормонов. Представленный обзор позволил автору определить нерешенные вопросы и обосновать направление собственного исследования.

Во второй главе подробно представлены дизайн, критерии включения и невключения, характеристика пациентов, клинические, функциональные, лабораторные и инструментальные методы. Описаны способы расчета спирометрических показателей и должествующих значений пикового назального инспираторного потока, а также методы статистического анализа.

Третья глава последовательно отражает результаты исследования. Представлены возрастно-половые особенности симптомов и функциональных характеристик бронхиальной астмы, клинические и функциональные характеристики аллергического ринита, данные о полипозно-гиперпластических изменениях синоназальной слизистой оболочки, динамика системных и локальных маркеров T2-воспаления, результаты исследования тестостерона и функционального фенотипирования.

Заключение содержит сопоставление собственных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы. Выводы соответствуют поставленным задачам, основаны на результатах исследования и содержат конкретные статистические показатели. Практические рекомендации логично следуют из полученных данных.

Материал изложен последовательно, иллюстративный материал информативен. Стил диссертации в целом соответствует требованиям, предъявляемым к научным медицинским работам.

Достоверность результатов и личный вклад автора

Достоверность результатов обеспечивается достаточным общим объемом выборки, четкими критериями включения и невключения,

применением валидизированных клинических инструментов, использованием объективных функциональных методов исследования верхних и нижних дыхательных путей, лабораторным определением системных и локальных маркеров воспаления и адекватными методами статистической обработкой.

Результаты исследования прошли апробацию на международных, всероссийских и региональных научных мероприятиях. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 10 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе Scopus. Результаты также представлены в иных публикациях и материалах конференций. Подготовлено учебное пособие и получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Личный вклад соискателя является значительным. Автор участвовала в разработке и формировании концепции и дизайна исследования, сборе клинического материала, анализе медицинской документации, обследовании пациентов, статистической обработке и интерпретации данных, подготовке публикаций и формулировании выводов и практических рекомендаций.

Замечания и дискуссионные вопросы

При общей положительной оценки диссертационной работы следует отметить ряд замечаний и вопросов, имеющих преимущественно дискуссионный характер.

1. Соотношение мальчиков и девочек в общей выборке было неравномерным: 415 мальчиков и 115 девочек. Еще более выраженная диспропорция наблюдалась в отдельных анализах. В частности, исследование тестостерона выполнено у 93 мальчиков и 29 девочек, а функциональное фенотипирование — у 164 мальчиков и 55 девочек. Небольшая численность отдельных подгрупп девочек могла снизить статистическую мощность анализа и затруднить выявление части взаимосвязей.

2. Возрастные закономерности в работе установлены главным образом посредством сравнения разных возрастных групп. Такой дизайн позволяет выявить возрастные ассоциации, однако не позволяет в полной мере проследить индивидуальную возрастную динамику заболеваний. В связи с этим термин «возрастная эволюция» целесообразно использовать с указанием на преимущественно поперечный характер сравнений.

Указанные замечания не затрагивают основных положений диссертации, не снижают научной и практической значимости исследования и могут рассматриваться как направления дальнейшей работы.

В порядке научной дискуссии представляется целесообразным получить ответы соискателя на следующие вопросы:

1. Чем обусловлено, по мнению автора, улучшение бронхиальной проходимости при одновременном ухудшении назальной респираторной функции у мальчиков подросткового возраста?

2. Можно ли на основании полученных корреляционных данных рассматривать тестостерон как самостоятельный прогностический маркер течения бронхиальной астмы, или на данном этапе корректнее говорить только о его ассоциации с клинико-функциональными и иммунологическими показателями?

Заключение

Диссертационная работа Горбуновой Ксении Викторовны «Влияние возраста и пола на коморбидное течение бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей и подростков» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для педиатрии.

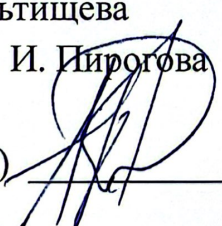
В работе получены новые данные о возрастно-половых особенностях клинических, функциональных и иммунологических характеристик сочетанного течения бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей и подростков, выявлена разнонаправленность возрастной динамики бронхиальной и назальной проходимости, охарактеризованы взаимосвязи

тестостерона с показателями бронхиальной астмы и T2-зависимого воспаления у мальчиков, предложена оригинальная система функционального фенотипирования.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, достоверности результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Горбунова Ксения Викторовна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий отделом аллергологии
и клинической иммунологии
НИКИ педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России

(Пироговский Университет)  / Пампура Александр Николаевич /

«29» сентября 2026 г.

Подпись Пампуры Александра Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский университет)
д.м.н., доцент

Контактные данные официального оппонента:

почтовый адрес: Москва, Ильинская 2, каб 336

телефон: 89262276810;

адрес электронной почты: arampura1@mail.ru.

