

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Бережанского Павла Вячеславовича на диссертацию Горбуновой Ксении Викторовны «Влияние возраста и пола на коморбидное течение бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей и подростков» представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 — Педиатрия

I. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) относятся к числу наиболее распространённых хронических заболеваний детского и подросткового возраста. Распространённость БА среди детей в Российской Федерации достигает 5,6–10%, а АР — до 25–30%. Сочетанное их течение, объединённое в концепцию CARAS (Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome) с единым T2-зависимым воспалительным механизмом, встречается значительно чаще, чем изолированное, и характеризуется взаимным отягощением клинического течения, снижением качества жизни и нарастающим риском формирования полипозно-гиперпластических изменений синоназальной слизистой оболочки (ПГССО).

Хорошо известно, что течение БА у детей и подростков имеет выраженный половой диморфизм: в детском возрасте заболевание преобладает у мальчиков, а к завершению пубертата — у лиц женского пола. Вместе с тем данное явление, неоднократно описанное применительно к изолированной БА в когортах взрослых пациентов, практически не изучено в контексте CARAS у детей. Комплексная оценка возрастной эволюции клинических, функциональных и иммунологических характеристик сочетанного течения БА и АР с учётом пола до настоящего времени не проводилась в педиатрических когортах достаточного размера и методологической строгости.

Отдельного внимания заслуживает разработка регрессионных уравнений и программного инструмента для расчёта должноствующих значений ПНИП, представляющая самостоятельную научно-практическую ценность.

Таким образом, тема диссертационного исследования Горбуновой К.В. является актуальной, соответствует приоритетным направлениям развития педиатрии, а её научное обоснование не вызывает сомнений.

II. СТЕПЕНЬ НАУЧНОЙ ОБОСНОВАННОСТИ ПОЛОЖЕНИЙ И ВЫВОДОВ

Диссертационное исследование выполнено на репрезентативной педиатрической когорте: в анализ включены данные 530 пациентов с верифицированными диагнозами аллергической БА и АР в возрасте от 6 до 17 лет, что обеспечивает достаточную статистическую мощность для выявления половых и возрастных различий. Ретроспективная (n=162) и проспективная (n=368) составляющие исследования органично дополняют друг друга, обеспечивая охват широкого временного диапазона.

Методологическая база исследования включает в себя валидизированные инструменты клинической оценки (CARAT-10, TNSS, SNOT-22), современные функциональные методы (спирометрия с расчётом z-критериев по номограммам GLI, ринопикфлуометрия с оценкой ПНИП %ДВ по авторским регрессионным уравнениям), а также лабораторную характеристику системного и локального T2-зависимого воспаления. Особо следует отметить применение иммуноферментного анализа для определения эозинофильного катионного протеина (ЭКП) и IgE назального секрета — биомаркеров, в педиатрических когортах с CARAS ранее практически не использовавшихся.

Статистическая обработка данных выполнена с применением современного программного обеспечения (Statgraphics Centurion v.18, R v.4.5.2) и включает параметрические и непараметрические методы сравнения, корреляционный анализ Спирмена.

Положения и выводы диссертации логически вытекают из полученных данных, надлежащим образом обоснованы количественно и подкреплены соответствующими статистическими критериями. Приведённые авторские статистические модели (регрессионные уравнения для ПНИП у мальчиков и

девочек) успешно применены автором при оценке назальной респираторной функции.

III. ОЦЕНКА НАУЧНОЙ НОВИЗНЫ

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений и подтверждается рядом оригинальных результатов.

Впервые на репрезентативной педиатрической когорте комплексно и конкордантно на клиническом (CARAT-10) и функциональном (z ОФВ1/ФЖЕЛ) уровнях верифицирована разнонаправленность возрастной эволюции БА у мальчиков и девочек: улучшение показателей у мальчиков в подростковом возрасте сочетается с их ухудшением у девочек. Это явление, хорошо известное для изолированной БА в когортах взрослых, впервые описано применительно к CARAS у детей и подростков.

Принципиально новыми являются также: получение регрессионных уравнений для расчёта должноствующих значений ПНИП у детей и подростков разного пола на российской выборке здоровых детей ($n=158$), что ранее в отечественной педиатрии не выполнялось; системная оценка частоты и возрастной динамики ПГССО у педиатрических пациентов с CARAS, продемонстрировавшая нарастание встречаемости от 8,0% в детском возрасте до 51,4% в позднем подростковом ($\chi^2=48,553$; $p<0,001$); а также разработка оригинальной системы четырёх функциональных фенотипов на основе одновременной оценки z ОФВ1/ФЖЕЛ и ПНИП %ДВ.

Значимым вкладом является и впервые установленная в педиатрической когорте пациентов с CARAS положительная корреляция уровня системного тестостерона у мальчиков с показателями контроля БА ($R=+0,57$; $p<0,001$) и бронхиальной проходимости ($R=+0,24$; $p=0,015$) в сочетании с отрицательными корреляциями с маркерами Т2-воспаления (эозинофилы: $R=-0,29$; $p=0,005$; IgE: $R=-0,30$; $p=0,004$), при отсутствии таких взаимосвязей у девочек. Это вносит конкретный патофизиологический вклад в понимание андрогенных механизмов полового диморфизма БА.

IV. ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Практическая ценность диссертации определяется рядом конкретных результатов, готовых к непосредственному применению в клинической практике.

Разработанная и зарегистрированная программа для ЭВМ (Роспатент №2025694595) позволяет вычислять нормативные значения ПНИП %ДВ для детей разного пола и антропометрических характеристик, тем самым устраняя существенный методологический пробел в педиатрической практике. Предложенная система четырёх функциональных фенотипов создаёт алгоритмическую основу для персонализации терапевтической стратегии: выделение преимущественно бронхиального (2-й ФФ), преимущественно назального (3-й ФФ) и сочетанного (4-й ФФ) вариантов позволяет акцентировать терапию на коррекции ведущего уровня обструкции дыхательных путей.

Установленная диссоциация между улучшением бронхиальных показателей и прогрессированием назальной симптоматики у мальчиков-подростков имеет прямое клиническое значение: она свидетельствует о риске гиподиагностики прогрессирования АР на фоне, казалось бы, благоприятной динамики показателей ФВД, и обосновывает необходимость мультидисциплинарного наблюдения с обязательным участием оториноларинголога. Доказательство дебюта ПГССО в детском и подростковом возрасте (8,0% в ДВ, 26,9% в РПВ, 51,4% в ППВ) существенно изменяет привычные клинические установки, согласно которым ПГССО рассматривалась как патология преимущественно взрослых пациентов.

Результаты исследования опубликованы в 10 статьях в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, что свидетельствует о соответствии полученных данных международным стандартам научной публикации. Общее число публикаций по теме — 18. Диссертация апробирована на 9 научных форумах, включая Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Всероссийский съезд АДАИР, Всероссийский форум оториноларингологов с международным участием и т.д.

V. ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается репрезентативным объёмом выборки ($n=530$), чётко сформулированными критериями включения и невключения, стандартизацией методов исследования, применением современных статистических подходов с надлежащей поправкой на множественные сравнения, а также одобрением протокола исследования Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ (протокол №07 от 20.06.2025).

Использование z-критериев GLI для оценки ФВД и авторских регрессионных уравнений для ПНИП %ДВ обеспечивает корректную индивидуализированную интерпретацию функциональных данных с учётом пола, возраста и антропометрических характеристик пациентов. Согласованность результатов, полученных различными методами (клиническими, спирометрическими, ринопикфлуометрическими и иммунологическими), взаимно подтверждает их достоверность.

VI. ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ К СОИСКАТЕЛЮ

При высокой общей оценке диссертационной работы считаю необходимым обратить внимание на следующие замечания и вопросы.

1. Как вы можете объяснить меньший объём подвыборок при исследовании ПНИП (202 пациента), тестостерона (122 пациента) и локальных маркеров воспаления (88 пациентов)?
2. Как проводилось исследование назальной респираторной функции методом ПНИП? Можно ли рекомендовать данный метод для широкого использования?

VII. ОЦЕНКА ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация оформлена в целом в соответствии с требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Работа содержит все структурные элементы: введение, обзор литературы, описание материалов и

методов, изложение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы изучения темы, список сокращений, список литературы и приложения. Объем диссертации — 140 страниц основного текста, 26 таблиц, 35 иллюстраций.

Библиографический список включает 167 источников (37 отечественных, 130 зарубежных), актуальных и соответствующих теме исследования.

Следует отметить, что текст диссертации изложен грамотно и последовательно. Рисунки и таблицы информативны и соответствуют тексту. Статистические обозначения унифицированы.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Горбуновой Ксении Викторовны «Влияние возраста и пола на коморбидное течение бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей и подростков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно, оптимизации алгоритма диагностики и прогнозирования сочетанного течения БА и АР на основании выявления факторов риска, что имеет важное значение для педиатрии. Полученные результаты вносят значимый вклад в понимание патофизиологии полового диморфизма при CARAS у детей и подростков, создают оригинальные методологические инструменты (регрессионные уравнения ПНИП, программа ЭВМ, система функциональных фенотипов) и имеют непосредственное прикладное значение для оптимизации диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

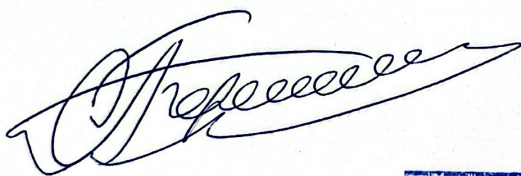
Высказанные замечания и вопросы не снижают общей положительной оценки работы и могут быть рассмотрены как направления для дальнейших исследований.

По актуальности, степени научной новизны, 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:

профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), доктор медицинских наук, доцент
(специальность 3.1.21. Педиатрия)



Бережанский Павел Вячеславович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8 строение 2.

E-mail: rectorat@sechenov.ru

Телефон: +7 (495) 248-05-53