

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шиленковой Виктории Викторовны на диссертацию Моисеевой Юлии Павловны на тему «Предикторы в формировании клинических фенотипов полипозного риносинусита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Моисеевой Ю.П. посвящена разработке нового диагностического направления, позволяющего на ранних этапах выявлять пациентов, склонных к тяжелому течению полипозного риносинусита. Актуальность и своевременность диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку на сегодняшний день проблема рецидивирующего роста назальных полипов остается чрезвычайно сложной, вызывающей много споров среди ученых и практикующих оториноларингологов, о чем свидетельствуют ведущие международные консенсусы и данные отечественной литературы.

Полипозный риносинусит значительно снижает качество жизни пациентов. Больные, страдающие отягощенным течением полипозного риносинусита, с частыми рецидивами, сочетанием болезни с бронхиальной астмой, непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, неоднократно переносят хирургические вмешательства, которые по своей сути являются паллиативными. В связи с этим рационально обратить пристальное внимание на разработку новых возможностей профилактики и консервативного лечения полипозного риносинусита, а также на изучение фундаментальных аспекты патофизиологии этой болезни, что позволит расширить концептуальные представления о полипозе носа.

Существующая проблема полипозного риносинусита осложняется еще и тем, что раннее выявление пациентов с дебютом заболевания, склонного к тяжелому течению с преобладанием Th2 типа воспалительной реакции в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазухах, представляет далеко непростую задачу, которую пытаются решить ведущие специалисты оториноларингологии, иммунологии, патофизиологии. Во всем мире активно

ведется изучение патогенетических механизмов этого заболевания на субклеточном уровне, с использованием эндотипирования.

В настоящее время мнение об эндотипе больного и полипозного процесса складывается из данных гистологического исследования ткани назального полипа, уровня эозинофилии крови и аллергологического анамнеза, а иммуногистохимические исследования до сих пор не внедрены в клиническую практику и не входят ни в один алгоритм диагностики и лечения полипозного риносинусита из-за трудоемкости и значительных финансовых затрат. В связи с этим точное определение эндотипа полипозного риносинусита осуществляется на основании анализа совокупности симптомов на этапе уже реализованной клинической картины, что в значительной мере ограничивает превентивные меры в отношении развития фенотипов полипозного риносинусита с отягощенным течением. Учитывая данный аспект изучение и внедрение генетических предикторов заболевания, а также сопоставление их с клиническими фенотипами следует считать новым и перспективным направлением совершенствования диагностики полипозного риносинусита и влечет за собой переход к персонализированному подходу в определении тактики динамического наблюдения и лечения пациентов.

Таким образом, диссертационная работа Моисеевой Юлии Павловны, посвященная изучению предикторов клинических фенотипов полипозного риносинусита, является актуальной и имеющей значительные практические перспективы.

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

Положения, выносимые на защиту, убедительно доказаны автором в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования - определить предикторы прогнозирования развития и выявления склонности к рецидивирующему

росту назальных полипов на ранних этапах формирования полипозного риносинусита при его различных клинических фенотипах.

Результаты исследования обсуждены на авторитетных российских и международных научных мероприятиях, включая VIII St-Petersburg Forum otorhinolaryngology Russia (2019, С.-Петербург), XIII Конгресс Российского общества ринологов (2019, Сочи), XXV Юбилейная научно-практическая конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины» (2020, Москва), IX Международный Петербургский Форум Оториноларингологов России (2020, С.-Петербург). Полученные автором результаты внедрены в клиническую практику оториноларингологического отделения ЦКБ Гражданской авиации и используются в учебных программах кафедры оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Результаты исследования Моисеевой Ю.П. широко представлены в литературе. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 – в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для опубликования материалов научных исследований, 1 – из Перечня Российских изданий, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Scopus.

Комплексный подход к исследованию, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Моисеевой Ю.П., выверенная статистика свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Высказанные автором оценки, гипотезы, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы, подтверждаются количественными характеристиками и адекватными статистическими методами с использованием соответствующего программного обеспечения.

Научная новизна исследования и полученные результаты

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что автором проведена оценка возможностей прогнозирования отягощенного течения полипозного риносинусита в самом начале его развития с

использованием не только фенотипических и эндотипических предикторов, но и генетических маркеров в виде однонуклеотидных полиморфизмов. Показана эффективность использования однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL-33* для решения именно этой задачи. Впервые предложена модель логистической регрессии, высчитывающая вероятность рецидивирующего роста назальных полипов. Полученные автором данные позволили сделать ряд практических рекомендаций, которые строго обоснованы и не вызывают сомнений.

Достаточный клинический материал (153 человека, составляющие основную группу из 103 пациентов с разными клиническими фенотипами полипозного риносинусита и контрольную группу из 50 относительно здоровых лиц без атопических заболеваний в анамнезе у себя и близких родственников), высокий научно-методический уровень исследования, применение современных и корректных статистических методов обеспечили достоверность выводов и результатов научной работы.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

В ходе проведенного автором диссертационного исследования открыты новые диагностические возможности раннего прогнозирования формирования полипозного риносинусита и его клинического фенотипа. Внедрение генетических предикторов, прежде всего, однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL-33* rs3939286 и rs1342326, позволяет своевременно выявлять группы риска рецидивирующего роста назальных полипов и развития бронхиальной астмы, что дает перспективы в развитии профилактического направления медицины и оториноларингологии в частности.

Практическая значимость диссертационной работы подтверждается выдачей патента РФ на изобретение № 2741930 от 29 января 2021 г. «Способ выявления генотипов, предрасполагающих к рецидивированию назальных полипов, у пациентов с полипозным синуситом».

Оценка содержания диссертации

Работа Моисеевой Ю.П. написана в классическом стиле, изложена на 131 странице, состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования»; «Результаты собственных исследований», «Обзор клинических случаев»), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 15 графиков, 19 таблиц и 3 рисунка. Указатель литературы содержит 163 наименования, из них 37 отечественных публикаций и 126 зарубежных работ.

Во *введении* диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и четыре задачи, одна из которых посвящена достаточно новому и пока мало изученному направлению в оториноларингологии – генотипированию полипозного риносинусита.

В *обзоре литературы* освещены современные взгляды на этиологические и иммунологические аспекты полипозного риносинусита, а также существующие классификации с подробным обсуждением фенотипирования, эндотипирования и генотипирования этого заболевания и перспективы персонализированного подхода в его диагностике и лечении. В главе подробно представлены современные достижения в идентифицировании назальных полипов по цитокиновому профилю, факторы мукозального иммунитета, участвующие в формировании полипозного риносинусита, поскольку в настоящее время считается, что в основе этого заболевания лежат иммунологические реакции. Одна из подглав посвящена роли интерлейкина-33 в развитии полипов и биологической терапии с учетом цитокиновых реакций.

Автор уделяет пристальное внимание описанию современных представлений о генетике полипозного риносинусита, представляет литературные данные по изучению генетических предиктов болезни, в том числе в случаях сочетания полипозного риносинусита с бронхиальной астмой и аспирин-индуцированных респираторных заболеваний. Автор

отмечает, что несмотря на имеющиеся публикации, на сегодняшний день отсутствует единый прогностический критерий для пациентов с впервые выявленными назальными полипами, что, безусловно, подчеркивает значимость диссертационного исследования.

Глава «Материалы и методы» содержит описание дизайна научной работы, характеристику групп исследования, критерии включения, невключения и исключения, использованные методики. Каждая группа сравнения представлена подробно с указанием изучаемых признаков. Методы обследования пациентов, примененные в диссертации, современны и разнообразны, включают фенотипирование, эндотипирование и генотипирование пациентов, оценку их качества жизни, назальную эндоскопию, компьютерную томографию околоносовых пазух. Такой объем вполне достаточен для проведения исследования.

Основой работы явилось использование генетических маркеров, определяемых в ходе полимеразной цепной реакции в реальном времени. Сейчас эта методика широко внедряется в клиническую практику, поэтому диссертация Моисеевой Ю.П., безусловно, вызовет интерес среди оториноларингологов.

Основу исследования составили пациенты с полипозным риносинуситом, данные генотипирования которых были сравнены с контрольной группой здоровых добровольцев. Не совсем ясно, с какой целью в основную группу были включены больные с мицетомой верхнечелюстной пазухи и аспериновой триадой, поскольку эти заболевания имеют иные патогенетические механизмы. Было бы целесообразно указать в этой главе объем хирургических вмешательств, выполненных пациентам с полипозным риносинуситом.

Статистическая обработка полученных данных произведена автором на высоком, профессиональном уровне, что обеспечивает достоверность полученных выводов и результатов.

Глава результатов собственных исследований содержит подробное, поэтапное описание полученных при выполнении научной работы данных,

полностью соответствует дизайну исследования, поставленной цели и задачам. В главе представлено распределение фенотипов среди больных с полипозным риносинуситом, распространенность изучаемых аллелей в сравниваемых группах, особенности генотипа у больных с бронхиальной астмой.

В ходе исследования автор аргументированно делает заключение о том, что нарушение аэродинамики полости носа можно считать самостоятельным клиническим фенотипом полипозного риносинусита, причем с благоприятным течением заболевания, а рост количества мутантных аллелей в изучаемых генах усугубляет прогноз заболевания и служит предиктором развития бронхиальной астмы.

Определенным достоинством работы следует считать представленные автором данные динамического наблюдения в течение года за пациентами, перенесшими хирургические вмешательства по поводу полипозного риносинусита, что имеет большое значение в формировании алгоритма ведения таких пациентов с целью предотвращения рецидива. Автором подчеркивается необходимость оценки совокупности предикторов полипозного риносинусита, в том числе анамнеза, наличия круглогодичного аллергического ринита и эндокринологической патологии у пациента и его ближайших родственников.

Следует отметить важность предложенной автором формулы вычисления шансов развития полипоза носа на основании генетического скрининга и определения носительства соответствующего А-аллеля rs3939286. Представленные автором линейные взаимосвязи фенотипических, эндотипических и генотипических признаков интересны не только в плане понимания патогенетических механизмов полипозного риносинусита, но и имеют большое значение для практического применения.

Глава хорошо иллюстрирована схемами и таблицами, что улучшает восприятие информации.

Следующая глава посвящена *разбору двух клинических случаев* вариантов течения полипозного риносинусита в зависимости от изучаемых

предикторов. Было бы более рационально иллюстрировать главу не только компьютерными томограммами, но и фотографиями эндоскопической картины полости носа пациентов.

Заключение написано лаконично, содержит рассуждения автора в отношении всех затронутых в работе аспектов исследования.

Выводы сформулированы четко, логично вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

В целом диссертация изложена четко, тактично, научно, написана грамотно, хорошим литературным языком. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц, графиков и рисунков

Принципиальных критических замечаний к работе нет.

В ходе изучения диссертации возник дискуссионный вопрос к диссертанту:

С какой целью в группу исследования были включены пациенты с мицетомой околоносовых пазух?

Соответствие содержания автореферата положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Моисеевой Юлии Павловны на тему «Генетические предикторы полипозного риносинусита» является самостоятельной, завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача – прогнозирование развития и выявления склонности к

рецидивирующему росту назальных полипов на ранних этапах формирования полипозного риносинусита при его различных клинических фенотипах, что имеет существенное значение для современной оториноларингологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационное исследование Моисеевой Юлии Павловны полностью соответствует пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в ред. от 28.09.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Моисеева Юлия Павловна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа. Медицинские науки.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.03 – Болезни уха, горла и носа),
профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
профессор кафедры оториноларингологии

Шиленкова В.В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Шиленковой Виктории Викторовны заверяю.

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Руководитель Центра симуляционного обучения,
к.м.н., доцент

« 03 » сентября 2021 года



М.П. Потапов

150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5
Телефон: +7 485 230-56-41, +7 9109703730.
Электронная почта: v.shilenkova@mail.ru