

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Накатиса Якова Александровича о диссертации Афлитонов Максима Александровича на тему: «Хронический полипозный риносинусит и коморбидная внутренняя патология: методология диагностики и лечения», представленную в диссертационный совет 21.1.064.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации для защиты на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3 Оториноларингология, 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы диссертации

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) – это сложная многофакторная патология с поражением полости носа и околоносовых пазух. Обострения хронического гнойного процесса при ХПРС периодически приводят к тяжелым внутричерепным осложнениям. Эта патология, по данным научных источников встречается у 1-3% населения. ХПРС обычно вызывает значительное нарушение носового дыхания и обоняния, ухудшает качество жизни пациентов. Сложности терапии ХПРС, несмотря на достижения современной медицины и внедрение новых методов хирургического и консервативного лечения, до настоящего времени актуальны. Основные проблемы, связаны с уточнением использования генно-инженерных биологических препаратов при гормонрезистентных формах ХПРС, а также выработкой адекватного режима использования интраназальных глюкокортикостероидов (инГКС) с достижением оптимальных тканевых уровней инГКС, сопоставимых с разрешенными инструкциями по применению препарата нагрузочными дозами.

Основные сложности возникают при лечении пациентов с рецидивирующими, устойчивыми формами ХПРС и сопутствующими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, сердечно-сосудистая патология, синдром Самтера, бронхоэктатическая болезнь, синдром обструктивного апноэ сна и метаболический синдром, от состояния которых зависит конечный результат лечения. Диссертационное исследование М.А. Афлитонова направлено на решение этих проблем. Автор предложил оригинальные методы стратификации ХПРС на основе объективных концентраций инГКС (мометазона фураат), которые направлены на улучшение результатов лечения пациентов с ХПРС.

Диссертант разработал и внедрил клинические и методические приемы для достижения ремиссии Th2- фенотипов ХПРС с минимизацией риска рецидивов заболевания, при одновременном понижении дозы инГКС, за счет увеличения кратности их применения. Основным достижением работы является применение предложенных подходов для получения объективной оценки эффективности использования инГКС, и применения математического моделирования для прогнозирования возможности рецидива полипоза. Предложена методика с использованием усилителей проницаемости тканей, что позволило увеличить интерстициальную концентрацию инГКС. Особое внимание автор уделил изучению влияния сопутствующих фоновых заболеваний: бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, метаболический синдром, на тяжесть обострений при ремиссии ХПРС. Эти наблюдения позволили выработать дополнительные лечебные подходы при курации пациентов с сопутствующими заболеваниями, что усилило долгосрочные положительные результаты лечения пациентов с ХПРС. Таким образом, выполненная научная работа Максима Александровича Афлитонова внесла значительный вклад в совершенствование приемов диагностики и лечения ХПРС, позволила улучшить качество жизни пациентов и снизить риски развития осложнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в работе, основывается на использовании современных диагностических и лечебных методиках, анализе полученных данных, изложенных в значительном объеме клинического материала. В исследование вошли 447 пациентов с ХПРС, что несомненно обеспечило статистическую достоверность полученных результатов и позволило сделать обоснованные выводы. Автор использовал современные диагностические методы (риноманометрия, компьютерная томография и т.д.), бланковые методы стадирования ХПРС и качества жизни пациентов, что позволило получить корректные и точные данные о состоянии синоназальной области до и после проведенного лечения.

Объективные клинические результаты, подтверждают эффективность предложенных методов лечения. Использование лекарственного мониторинга инГКС позволило значительно снизить частоту рецидивов, улучшить обонятельную функцию. Полученные сведения объективно подтверждены результатами эндоскопического исследования полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух.

Использование современных методов статистической обработки данных которые соответствует актуальным требованиям медицинских исследований. Полученные диагностические сведения позволили объективно оценить результаты лечения и сделать обоснованные выводы по использованным методикам. Высокий уровень научной проработки подтверждается конкретными клиническими данными и объективными результатами математического моделирования, что свидетельствует о полной надежности и репрезентативности полученных результатов.

Обоснованность всех научных положений, изложенных в диссертации подтверждается правильным комплексным подходом, включающим современные методы диагностики, лечения, математического моделирования и статистической обработки полученных данных. Такой подход объяснил высокую степень достоверности выводов и практическую значимость предложенных автором методов лечения хронического ХПРС.

Диссертационное исследование М.А. Афлитонова представляет клинико- экспериментальную работу, то есть подразумевающую несколько конкретных этапов ее выполнения.

Для установления степени влияния коморбидных заболеваний на формирование устойчивых к терапии интраназальными глюкокортикостероидами форм ХПРС, на первом этапе выполнена оценка корреляционных связей между показателями лабораторно-инструментальных методов обследования в группах с ХПРС, ХПРС и бронхиальной астмой, ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией.

На втором этапе исследования автор провел разделение пациентов из общей группы (n=447) на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую формы. Использованы анамнестические данные о длительности ремиссии при приеме инГКС за последние 5 лет, результаты эндоскопической шкалы NPS, лучевой шкалы Lund- Maskau, опросника SNOT- 22, пиковые концентрации мометазона фуората в интерстициальной жидкости у пациентов с ХПРС. Выполнено сравнение существующих лекарственных средств усилителей проницаемости слизистой оболочки полости носа (мочевина, ипратропия бромид, дупилумаб) для интраназальных глюкокортикостероидов в целях повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Используя методику микродиализа нативных тканей получали интерстициальную жидкость из носовых полипов (n=38 фрагментов тканей, полученных при полипэктомии) и проводя

аппликацию различных усилителей проницаемости. Определение значений концентрации мометазона фуората, в измененных тканях полости носа, проводилось с помощью жидкостной хроматографии. Сравнение существующих лекарственных усилителей проницаемости слизистой оболочки полости носа, для инГКС, проводилось для повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

Третий этап посвящен оценке эффективности применения различных методов достижения ремиссии ХПРС. Пациентов стратифицировали в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

Используя данные температуры, влажности, теплопроводности биологических тканей производили математическое моделирование веб-калькулятором теплотехнических расчётов и программами LIT Thermo Engineer (Тип лицензии: Freeware) наиболее вероятных зон образования конденсата и его количества внутри ОНП при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью для оценки влияния на концентрацию инГКС. Для анализа использованы современные методы статистической обработки компьютерной программой STATISTICA 10.0

Клинические исследования проведены на госпитальной базе кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, и в ЛОР отделении бюджетного учреждения здравоохранения Ленинградской области «Ленинградская областная клиническая больница». Набор пациентов для исследования вели согласно разработанным критериям включения и исключения. В исследование включены 447 пациентов с ХПРС, (средний возраст $49,29 \pm 1,36$ г., ИМТ= $31,99 \pm 0,89$ кг/ м²., женщин: 252 - 52,83%, мужчин: 195- 40,88%).

В дизайне клинического и экспериментального блоков представленной работы наглядно демонстрируются этапы ее проведения, отражается полнота используемых методов исследования, их логическое завершение в виде обсуждения полученных результатов, корректное формулирование выводов. Полнота экспериментального и клинического исследований, использование современных диагностических методов, позволяют сделать заключение, что полученные результаты и сформулированные автором 6 объективных выводов являются доказанными, а положения, выносимые на защиту, вполне обоснованными. Все положения диссертации отражены в 18 научных работах, из них 14 статей в изданиях, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, аккредитованных по специальностям: 3.1.3. Оториноларингология, 3.1.18. Внутренние болезни, в том числе 11 в изданиях, относящихся к категориям К1 и К2, а также 5 публикаций в изданиях, включенных в международную базу данных Scopus и относящихся к квартилям Q1 и Q3. Оформлено 2 патента РФ.

Новизна научных исследований, достоверность, методический уровень выводов и рекомендаций, их теоретическая и практическая значимость

Автором установлена взаимосвязь показателей дыхательной (ОФВ1), сердечно-сосудистой (САД Д), иммунной (ИЛ-1а, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-4, ФНО-α) систем с показателями тяжести изолированного ХПРС (анамнез и катамнез приема инГКС и хирургического лечения, значения SNOT-22 и Lund- Maskau, показателей эозинофилии и аносмии) и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

Доказана клиническая эффективность режима применения инГКС с пониженной нагрузочной дозой (300 мкг) по сравнению со стандартной (400мкг) при базовой терапии полипозного риносинусита.

Обоснованы схемы назначения инГКС на основе лекарственного мониторинга для преодоления резистентности Th2- и Th2+ форм полипозного риносинусита.

Показана роль физических факторов в интерстициальном клиренсе инГКС и эффективности терапии ХПРС.

В работе представлена оригинальная биологическая модель и метод забора интерстициальной жидкости с помощью методики аспирационного пузыря, позволяющие проводить сравнение существующих усилителей проницаемости слизистой оболочки полости носа для инГКС в целях повышения эффективности лечения полипозного риносинусита (патент № RU2821647C1 от 25.06.2024).

Обоснован созданный, в процессе выполнения работы, новый способ оценки полипозного риносинусита с использованием бланкового опросника для определения специфичности воспалительного процесса в ОНП (патент № RU2772686C1).

Доказана эффективность комбинированного местного применения ипратропия бромид и мометазона фууроата при полипозном риносинусите по сравнению с ранее используемой монотерапией мометазоном фууроата.

В работе впервые конкретно показана структура устойчивых к инГКС форм ХПРС способствующая рациональному планированию объема медикаментозного лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов.

Представленный анализ взаимосвязи показателей дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной систем, с показателями тяжести изолированного ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью позволил объективно определить роль коморбидной патологии в формировании устойчивых форм ХПРС.

При выполнении диссертационного исследования удалось установить альтернативные режимы для базовой (2 дозы 2 раза в день) схемы дозирования мометазона фууроата: 1 доза 3 раза в день, с достижением более высокой максимальной концентрации инГКС.

Автором впервые предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с ХПРС и их следует рассматривать как объективные схемы дозирования: двойную трехкратную (8.00, 16.00, 24.00) дозу (суточная доза 600 мкг мометазона фууроата; C_i 82 нг/мл; 21 час активности в тканях), одинарную четырехкратную (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) дозу (суточная доза 400 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 119 нг/мл; 24 часа активности в тканях), двойную четырехкратную дозу (суточная доза 800 мкг мометазона фууроата; C_{ss} 140 нг/мл; 24 часа активности в тканях) а при их неэффективности оперативное лечение в комбинации с инГКС или Дупилумаб 300.0 мг, 1 раз в 2 недели (при $Th2+$ форме ХПРС).

Полученные результаты сравнения усилителей проницаемости слизистой оболочки полости носа и ОНП для инГКС выявили максимальное повышение концентрации мометазона фууроата при использовании мочевины, с последовательным уменьшением концентрации от ипратропия бромида к дупилумабу, по сравнению с изолированной аппликацией мометазона фууроата.

Полученные в исследовании данные используются в учебных целях на лекционных и практических занятиях кафедр оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Афлитонova М.А. изложена на 366 страницах текста. Состоит из введения, аналитического обзора цитируемой научной литературы, восьми глав собственных исследований, выводов, практических

рекомендаций. Список использованной научной литературы, состоит из 167 отечественных и 237 зарубежных научных работ, (преимущественно за последние 5 лет). В работе представлено 163 таблицы и 91 рисунок, что корректно дополняет текст и позволяет проанализировать представленные результаты. Название диссертации «Хронический полипозный риносинусит и коморбидная внутренняя патология: методология диагностики и лечения» полностью соответствует научным специальностям 3.1.3 Оториноларингология, 3.1.18. Внутренние болезни и заявленной в диссертации цели исследования.

Введение. Автор излагает актуальность исследования, достаточно четко, корректно сформулированную цель, 6 задач, поставленных для достижения цели, новизну, 4 обоснованных положения, выносимые на защиту. Теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

Глава 1. Обзор литературы проведен с учетом анализа современной научной литературы, посвященной диагностике и лечению ХПРС. Показаны общие представления об этиологии, патогенезе и традиционном лечении этого заболевания. Изложены анатомо-функциональные особенности, влияющие на развитие коморбидных и устойчивых форм ХПРС.

Глава 2. Материалы и методы исследования. Представлен клинический материал и используемые методы исследования. Представлены данные о 447 пациентах с хроническим полипозным риносинуситом. Подробно описаны методы диагностики и хирургического лечения, использованные методы статистической обработки полученных результатов. Описана разработанная математическая модель для прогнозирования величины проявления полипозных вегетаций в зависимости от физических показателей окружающей среды, что является важным оригинальным разделом работы.

Глава 3. Оптимизация методики лекарственного мониторинга ГКС для возможности проведения объективной корректировки терапии инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Изложена методика лекарственного мониторинга инГКС (мометазона фуроата). Представлена методика определения концентрации мометазона фуроата в интерстициальной жидкости пациентов с ХПРС. Показаны полученные результаты исследования интерстициальной жидкости пациентов с полипозным риносинуситом полученной *in vitro* и *in vivo*. Автор подробно описал, созданную, новую запатентованную методику – «аспирационного пузыря» для получения интерстициальной жидкости в целях исследования уровня концентрации инГКС.

Глава 4. Морфофункциональная и математическая оценка процессов, происходящих в тканях носа и околоносовых пазухах при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС. Представлена морфофункциональная и математическая оценка процессов, происходящих в тканях полости носа и околоносовых пазухах при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

Глава 5. Клинико–патогенетическое обоснование роли коморбидной внутренней патологии в формировании устойчивых форм хронического полипозного риносинусита. Приводится клинико–патогенетическое обоснование значение коморбидной внутренней патологии в формировании устойчивых форм ХПРС. Автор рассматривает клиническую значимость наличия коморбидной патологии в формировании и результатах лечения пациентов с ХПРС. Полученные результаты исследования показывают, что у пациентов с сопутствующими внутренними заболеваниями устойчивые формы ХПРС встречаются чаще чем у пациентов с изолированной формой ХПРС.

Глава 6. Оценка результатов лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ. Представлена оценка результатов лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью при использовании хирургических методов, инГКС и генно-инженерной терапии. Проведен сравнительный анализ различных методов лечения при изолированных и коморбидных формах ХПРС.

Глава 7. Сравнение усилителей проницаемости слизистой для интраназальных глюкокортикостероидов в целях повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Показаны результаты сравнения усилителей проницаемости слизистой оболочки для инГКС в целях повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Приведенные данные свидетельствуют о значительном повышении интерстициальной концентрации инГКС при использовании усилителей проницаемости.

Глава 8. Обсуждение результатов лечения коморбидных форм ХПРС и анализ приверженности лечению устойчивых форм ХПРС. Представлено обсуждение всех описанных полученных результатов. Представлено обоснование, предлагаемого автором, рационального алгоритма диагностики и лечения коморбидных форм ХПРС.

Заключение. Автор подводит итог проделанного исследования, формулируя основные выводы и практические рекомендации по улучшению тактики ведения пациентов с ХПРС. Результаты работы возможно использовать для разработки новых стандартов лечения пациентов с ХПРС, а также для совершенствования мероприятий по диагностике и лечению ХПРС. Автор провел большую экспериментальную и клинико-статистическую

работу. Полученные результаты диссертационного исследования необходимо экстраполировать в широкую клиническую практику.

По итогу полученных результатов сформулировано шесть обоснованных, соответствующих поставленной цели и задачам выводов, которые имеют конкретную научную и практическую значимость. Практические рекомендации обоснованы и актуальны. Диссертационная работа М.А. Афлитонова имеет существенное научное и прикладное значение для внутренней медицины и оториноларингологии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты, полученные М.А. Афлитоновым при выполнении представленного диссертационного исследования целесообразно оформить в виде методических рекомендаций для использования в практическом здравоохранении, внедрить в клиническую практику медицинских учреждений, оказывающих помощь больным с ХПРС.

Соответствие содержания автореферата основным положениям Диссертации

Автореферат полностью передает основное содержание диссертации. Подготовлен в соответствии с требованиями.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по существу диссертации нет. Она написана хорошим языком, подробно иллюстрирована и заслуживает высокой положительной оценки. В рамках дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Как долго пациенты получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами?
2. Какую терапию получали пациенты после прекращения активного лечения с использованием генно-инженерной терапии?
3. Какова длительность ремиссии пациентов с ХПРС не принимавших инГКС после отмены генно-инженерной терапии?
4. Состояние функции внешнего дыхания зависит и от функционального состояния верхних дыхательных путей. Какие изменения имели место у пациентов с патологией нижних дыхательных путей при активной терапии верхних дыхательных путей?

Заключение

Изложенные в представляемой к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук диссертации фундаментальные и прикладные результаты определяют ее высокую теоретическую и практическую значимость. Диссертационное исследование Афлитонова Максима Александровича «Хронический полипозный риносинусит и коморбидная внутренняя патология: методология диагностики и лечения» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основе системного подхода решена важная, в теоретическом и практическом отношении, проблема повышения эффективности лечения пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, что вносит существенный вклад в практическое здравоохранение.

По своей актуальности, научной новизне, высокому методическому уровню, теоретической и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 26.09.2022г. №1690) в части требований, предъявляемых к диссертациям на

соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам диссертант –
Афлитонов Максим Александрович - заслуживает присуждения искомой
ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3
Оториноларингология, 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв подготовил Накатис Яков Александрович Заслуженный врач
Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, почетный
президент ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр
имени Л. Г. Соколова ФМБА России», профессор кафедры
оториноларингологии и офтальмологии СПбГУ.

Почетный президент ФГБУ «Северо-Западный
окружной научно-клинический центр имени
Л. Г. Соколова ФМБА», Заслуженный врач
Российской Федерации, профессор кафедры
оториноларингологии и офтальмологии СПбГУ,
доктор медицинских наук, профессор

« 03 » 10 2025 г.



Я.А. Накатис

Подпись профессора Я.А. Накатиса заверяю, руководитель отдела кадров Хмелева А.С.

