

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Голованова Андрея Евгеньевича о диссертации Афлитонova Максима Александровича «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

Продолжительная история изучения хронического полипозного риносинусита (ХПРС) и устоявшееся единое мнение об этиологии, патогенезе, тактике и методах лечения данного заболевания определили базовую стратегию для его лечения - неспецифическая иммуносупрессия с использованием интраназальных глюкокортикостероидов (инГКС). Ввиду полиэтиологичности и особенностей патогенеза, кроме инГКС для терапии ХПРС используются разнообразные медикаментозные и хирургические методы лечения, направленные на удаление или уменьшение степени выраженности полипозной дегенерации слизистой оболочки носовой полости и околоносовых пазух носа. Однако далеко не всегда клиницистам удается достичь желаемого результата.

В последние годы значительно чаще стали встречаться типы течения с устойчивыми к инГКС и оперативному пособию формами ХПРС, не поддающиеся индукции ремиссии традиционными методами лечения, включая радикальную хирургию, вследствие продолжающегося высокого уровня цитокиновой гиперпродукции, обусловленной сопутствующей коморбидной патологией. Безусловно необходим поиск новых, научно

обоснованных методов лечения данной патологии, включая способы повышения концентрации инГКС в слизистой оболочке полости носа и ОНП.

В настоящее время совершенствование методов консервативного лечения ХПРС идет по направлению изучения методик повышающих интерстициальную концентрацию инГКС, в частности возможности некоторых веществ увеличивать проницаемость слизистой оболочки полости носа и ОНП для инГКС и разработке методики лекарственного мониторинга инГКС, позволяющей выполнить стратификацию устойчивых форм и определить абсолютную необходимость генно-инженерной биологической терапии. Таким образом можно признать представленное исследование полезным и актуальным.

Цель исследования

Повышение эффективности рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм хронического полипозного риносинусита у взрослых.

Задачи исследования соответствуют поставленной цели

Оценить взаимосвязь показателей дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной систем с показателями тяжести изолированного течения ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Провести анализ встречаемости устойчивых к инГКС форм заболевания и их потребности в терапии генно-инженерными биологическими препаратами при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Разработать методику лекарственного мониторинга инГКС для возможности проведения объективной корректировки терапии инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. На основе экспериментальной биологической модели провести сравнение существующих усилителей проницаемости слизистой оболочки полости носа для инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

Разработать эффективные схемы преодоления резистентности коморбидных форм полипозного риносинусита на основе: монотерапия инГКС (мометазона фураат), инГКС и оперативное лечение, инГКС и терапия с применением генно-инженерных биологических препаратов (дупилумаб). На основе клинико-экономического анализа затрат учреждения здравоохранения, разработать оптимальный алгоритм рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм хронического полипозного риносинусита.

Научная новизна

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 приема ГКС 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 интраназальных глюкокортикостероидов с пониженной нагрузочной дозой (300 мкг) по сравнению со стандартной (400мкг) при базовой терапии полипозного риносинусита.

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

Показана роль физических факторов в интерстициальном клиренсе интраназальных глюкокортикостероидов и эффективности терапии полипозного риносинусита.

Разработана 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 новый способ оценки полипозного риносинусита с использованием бланкового опросника для определения специфичности воспалительного процесса в ОНП (патент № RU2772686C1).

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

Показана структура устойчивых к интраназальным глюкокортикостероидам форм полипозного риносинусита способствующая рациональному планированию объема медикаментозного лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов.

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

Выполненное диссертационное исследование выявило 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.

Предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с Th2+ фенотипом ХПРС: двойная трехкратная (8.00, 16.00, 24.00) доза мометазона фууроата, одинарная четырехкратная (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) доза мометазона фууроата, оперативное лечение в комбинации с инГКС, а при их неэффективности Дупилумаб.

Предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с Th2- фенотипом ХПРС: двойная трехкратная (8.00, 16.00, 24.00) доза мометазона фууроата, одинарная четырехкратная (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) доза

мометазона фууроата, двойная четырехкратная доза мометазона фууроата, а при их неэффективности оперативное лечение в комбинации с инГКС.

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 на лекционных и практических занятиях, проводимых в рамках учебных занятий на кафедрах оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Выполненное диссертационное исследование выявило 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.

Предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с Th2+ фенотипом ХПРС: двойная трехкратная (8.00, 16.00, 24.00) доза мометазона фууроата, одинарная четырехкратная (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) доза мометазона фууроата, оперативное лечение в комбинации с инГКС, а при их неэффективности Дупилумаб.

Предложены схемы преодоления устойчивости к инГКС у пациентов с Th2- фенотипом ХПРС: двойная трехкратная (8.00, 16.00, 24.00) доза

мометазона фууроата, одинарная четырехкратная (6.00, 12.00, 18.00, 24.00) доза мометазона фууроата, двойная четырехкратная доза мометазона фууроата, а при их неэффективности оперативное лечение в комбинации с инГКС.

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 на лекционных и практических занятиях, проводимых в рамках учебных занятий на кафедрах оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее информативными маркерами тяжелого (устойчивого) коморбидного полипозного риносинусита являются показатели дыхательной (ОФВ1) и сердечно-сосудистой (САД Д) систем, анамнез приема ГКС и хирургического лечения, значения SNOT-22 и Lund-Mackay, уровни эозинофилии и аносмии, а также тест с аспирационным пузырем на концентрацию инГКС ($C_{\max} < 75,46 \pm 0,9$ нг/мл спустя 3 часа после аппликации 50 мкг мометазона фууроата).
2. Схемы лечения на основе методики лекарственного мониторинга инГКС позволяют достигать высоких интерстициальных концентраций инГКС (C_i 82 нг/мл; C_{ss} 119 нг/мл; C_{ss} 140 нг/мл) и вызывать ремиссию заболевания у коморбидных пациентов с Th2+ и Th2- фенотипами заболевания.
3. Максимальная концентрация мометазона фууроата в интерстиции наблюдается при комбинированном использовании мочевины ($C_{\max} 221 \pm 4,13$ нг/мл) в сравнении с ипратропия бромидом ($C_{\max} 207 \pm 2,41$ нг/мл),

дупилумабом (C_{max} $188 \pm 2,37$ нг/мл) и изолированной аппликацией мометазона фууроата (C_{max} $170 \pm 3,92$ нг/мл).

4. Разработанный алгоритм рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм ХПРС состоящий из тестов на вторичную устойчивость, оперативного лечения в комбинации с инГКС, инГКС и генно-инженерными биологическими препаратами (дупилумаб) на основе лекарственного мониторинга инГКС позволяет оптимизировать противорецидивную терапию коморбидных форм ХПРС.

Внедрение в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, используются в практической деятельности отделений оториноларингологии Ленинградской областной клинической больницы, Калининградской областной клинической больницы, Жуковской Клинической больницы Московской области, ГБУЗ «Городская больница № 26» г. Санкт-Петербурга, а также в учебном процессе кафедр оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Апробация работы

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи 2020, 2021, 2022, 2023, 2024; Всероссийских научно-практических конференциях «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» (Санкт-Петербург, 2023, 2024), научно-практической конференции с международным участием «Полиморбидность патологии – важнейшая проблема современного скорпомощного стационара» (Санкт-Петербург, 2015), Конгрессах Российского общества ринологов 2020, 2021, 2022, 6 2023, 2024; Петербургском форуме оториноларингологов России 2021, 2022, 2023, 2024, 2025; конгрессе по медицинской микробиологии

Кашкинские чтения 2021, 2022, 2023; заседаниях секции «Интегративная медицина» Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина (38 заседание, 2017; 41 заседание, 2018; 42 заседание, 2019; 55 заседание, 2023; 58 заседание, 2024; 59 заседание, 2025). Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр оториноларингологии, госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского протокол № 3 от 5 марта 2025 г., научной проблемной комиссии «Смежные хирургические специальности» ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова протокол № 1 от 28 февраля 2025 г.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, 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 K1 и K2, а также 5 публикаций в изданиях, включенных в международную базу данных Scopus и относящихся к квартилям Q1 и Q3. Оформлено 2 патента РФ: способ забора интерстициальной биологической жидкости из слизистой оболочки № RU2821647C1; способ диагностики риносинусита № RU2772686C1.

Личный вклад автора

Весь полученный в ходе диссертационного исследования материал, обработан и проанализирован лично автором, автор самостоятельно выполнял процедуры патентования изобретений по теме диссертационного исследования.

Общая структура и оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 366 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, семи глав

собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 167 отечественных и 237 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 91 рисунком и 163 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, определены цели и задачи исследования, сформированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно рассмотрено современное состояние изучаемой проблемы. Материал изложен грамотно, легко воспринимается. Представляется полезным так же информация о современных представлениях, касающихся как структурно-функциональных особенностей системы околоносовых пазух в норме и при патологии, так и обзор новых генно-инженерные технологии в оториноларингологии.

Во второй главе детально излагаются материалы, методы и результаты экспериментальных исследований. Представлены данные о 447 пациентах с хроническим полипозным риносинуситом. На первом этапе проводилось выявление степени влияния коморбидных заболеваний на формирование устойчивых к терапии интраназальными глюкокортикостероидами форм ХПРС. На втором этапе исследования выполняли разделение пациентов общей группы ($n=447$) на гормончувствительную, гормонзависимую, гормонустойчивую формы. На третьем этапе проводили оценку эффективности применения различных методов достижения ремиссии ХПРС.

Третья глава, посвящена оптимизации методики лекарственного мониторинга ГКС для возможности проведения объективной корректировки терапии инГКС при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Показано наличие возможности достижения клинического эффекта при использовании режимов дозирования с одинаковой суточной дозой, но более длительной суточной активностью в тканях 21–24 часов, вместо 7–14 часа.

Четвертая глава, дает морфофункциональную и математическую оценку процессов, происходящих в тканях носа и околоносовых пазухах при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаниях ХПРС. Произведено теплотехническое моделирование и показана возможность прогнозировать локализацию бактериального обострения риносинусита внутри околоносовых пазух.

В пятой главе проводится клинико-патогенетическое обоснование роли коморбидной внутренней патологии в формировании устойчивых форм хронического полипозного риносинусита. Объективно доказана роль коморбидной внутренней патологии (бронхиальной астмы и гипертонической болезни) в формировании устойчивых форм хронического полипозного риносинусита.

Шестая глава, характеризует оценку результатов лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью с использованием хирургических методов, инГКС и ГИБТ.

Седьмая глава, демонстрирует сравнение усилителей проницаемости слизистой оболочки полости носа для интраназальных глюкокортикостероидов в целях повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Применение усилителей проницаемости может повысить концентрацию мометазона фууроата в полипозной ткани при одной и той же нагрузочной дозе (к примеру 50000 нг мометазона фууроата) с $75 \pm 2,25$ нг/мл, до $91 \pm 1,63$ нг/мл при применении мочевины, до $81 \pm 1,36$ нг/мл при применении дупилумаба, до $91 \pm 1,47$ нг/мл при применении ипратропия бромиды.

Восьмая глава, посвящена обсуждению результатов лечения коморбидных форм ХПРС и анализу приверженности лечению при устойчивых формах ХПРС. Предложенная в исследовании методика лекарственного мониторинга инГКС может оптимизировать использование

препаратов генно-инженерной терапии, снижая затраты бюджетного сегмента здравоохранения Российской Федерации.

Заключение: работа производит хорошее впечатление как по содержанию, так и по оформлению. Степень достоверности результатов исследования обоснована достаточным объемом выборки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Рациональным, представляется использование результатов и выводов диссертационной работы в виде методических рекомендаций для практического здравоохранения и внедрение диагностических методик в клиническую практику медицинских учреждений, оказывающих помощь больным с ХГРС.

Соответствие содержания автореферата основным положениям Диссертации

Автореферат и публикации по теме диссертации полностью отражают её содержание.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных возражений по основным положениям работы нет. В диссертации встречаются единичные опечатки и пунктуационные ошибки, не влияющие на положительную оценку.

В ходе прочтения диссертационной работы возник ряд вопросов, которые носят уточняющий характер:

1. Уточните, откуда лучше всего выполнять забор экспериментального материала (фрагментов слизистой оболочки) для определения концентрации мометазона фууроата?
2. Требуется ли специализированный инструмент для забора интерстициальной жидкости?

3. Каков предполагаемый механизм действия усилителей проницаемости слизистой оболочки полости носа (мочевины) на концентрацию мометазона фуората?
4. При оценке уровней Ил-1а, Ил-8, Ил-5, у всех обследуемых пациентов после лечения выявлено уменьшение значения показателей. Как Вы объясните этот феномен, если топические кортикостероиды, которые в некоторых группах применялись в качестве монотерапии, не обладают системным действием?

Заключение

Диссертационная работа Афлитонава Максима Александровича «Хронический полипозный риносинусит и коморбидная внутренняя патология: методология диагностики и лечения», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной, научно-квалификационной работой. Самостоятельно выполненное научное исследование, содержащее новые научно обоснованные решения актуальной проблемы повышения эффективности лечения больных с хроническим полипозным риносинуситом. Таким образом, 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.

Начальник кафедры оториноларингологии, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

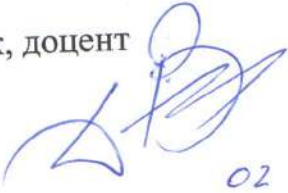
Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук,
доцент.

 Голованов Андрей Евгеньевич

Подпись д.м.н. доцента Голованова А.Е. заверяю.

Начальник отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кандидат медицинских наук, доцент



 Д.В. Овчинников

02 октября 2025 г.

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Тел: 8 (812) 292-33-42

E-mail: vmeda-na@mil.ru