

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Трофимова Василия Ивановича на диссертацию Афлитонава Максима Александровича «Хронический полипозный риносинусит и коморбидная внутренняя патология: методология диагностики и лечения», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3 Оториноларингология; 3.1.18. Внутренние болезни в диссертационный совет 21.1.064.01 на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование М.А.Афлитонава посвящено актуальной проблеме научных специальностей оториноларингологии и внутренних болезней — хроническому полипозному риносинуситу (ХПРС) и коморбидной висцеральной патологии (бронхиальной астме, сердечно-сосудистой патологии, синдрому Самтера, бронхоэктатической болезни, синдрому обструктивного ночного апноэ сна и метаболическому синдрому), придающей ХПРС более тяжелый и рецидивирующий характер. На сегодняшний день ХПРС является актуальной и широко распространенной патологией, преимущественно среди лиц трудоспособного возраста. Вместе с тем, к очевидным недостаткам лечебно-диагностического процесса в отношении ХПРС можно отнести отсутствие объективных методов определения концентрации интраназальных глюкокортикостероидов в интерстициальной биологической жидкости слизистой оболочки носа, а также недостаточную изученность биологических маркеров для оценки потребности пациента в генно-инженерной биологической терапии. Так, единственным показанием к применению генно-инженерных препаратов при лечении ХПРС является Th2 позитивный фенотип заболевания, тогда как у

пациентов с Th2 негативным фенотипом широко распространены резистентные формы, преодоление которых является актуальной клинической задачей.

Кроме того, отсутствие способа объективной оценки концентрации инГКС в биологической жидкости слизистой оболочки носа не позволяет обеспечить рациональное использование данных препаратов с достижением максимальных тканевых уровней инГКС, что также способствует увеличению распространенности резистентных форм заболевания. Исходя из вышеизложенного, в качестве основной проблемы исследования автор выбрал повышение эффективности консервативного лечения больных с коморбидными устойчивыми формами ХПРС.

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

Научное исследование М.А. Афлитонова состоит из трех этапов и проведено на базе кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, а также на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Ленинградской области «Ленинградская областная клиническая больница» (отделение оториноларингологии) с 2018 по 2025 годы. Отбор пациентов для исследования вели согласно разработанным критериям включения и исключения. В исследование включено 447 пациентов с ХПРС.

На первом этапе работы для выявления степени влияния коморбидных заболеваний на формирование форм ХПРС, устойчивых к терапии интраназальными глюкокортикостероидами, выполняли оценку корреляционных связей между показателями лабораторно-инструментальных методов обследования в группах пациентов с ХПРС, ХПРС и бронхиальной астмой, а также ХПРС, бронхиальной астмой и артериальной гипертензией.

На втором этапе исследования на основе анамнестических данных о длительности ремиссии при приеме инГКС за последние 5 лет, результатов эндоскопической шкалы NPS, лучевой шкалы Lund- Mackay, опросника SNOT-22, а также пиковых концентраций мометазона фуората в интерстициальной жидкости, всех пациентов распределили на группы с гормончувствительной, гормонзависимой

и гормонустойчивой формами заболевания. Затем производили сравнение существующих лекарственных средств из группы усилителей проницаемости слизистой носа для интраназальных глюкокортикостероидов (таких как мочеви́на, ипратропия бромид и дупилумаб) с точки зрения повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью.

На третьем этапе проводили оценку эффективности применения различных методов достижения ремиссии ХПРС. Для этого пациентов стратифицировали в зависимости от типа воспалительного процесса и варианта проводимой терапии.

Используя значения температуры, влажности, теплопроводности тканей производили математическое моделирование вероятных зон образования конденсата и его количества внутри ОНП при изолированном ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью для оценки влияния данных зон на концентрацию инГКС. Для анализа применены современные методы статистической обработки с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0.

В дизайне данной работы автор наглядно демонстрирует этапы ее проведения, отражает полноту используемых методов исследования и их логическое завершение. В целом, полнота экспериментального и клинического исследований, а также использование достаточно современных методов позволяют заключить, что полученные результаты и сформулированные автором 6 выводов являются доказанными, а положения, выносимые на защиту, вполне обоснованными.

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

Научная новизна исследования заключается в том, что автор обосновал применение альтернативных схем топической терапии ХПРС, позволяющих при использовании сопоставимых или пониженных нагрузочных доз достичь более высоких интерстициальных концентраций инГКС по сравнению с базовыми схемами.

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 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 фуруата при полипозном риносинусите по сравнению с монотерапией мометазоном фуруата.

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

Уточнена роль коморбидной патологии в формировании устойчивых форм ХПРС.

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.

Полнота изложений результатов диссертации в научной печати

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 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.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертация изложена хорошим литературным языком и оформлена в традиционном стиле. Она состоит из введения; обзора литературы; глав с материалами и методами, результатами собственных исследований; обсуждения результатов исследования; выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 163 таблицами и 91 рисунком, которые наглядно и содержательно отражают результаты исследования. 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.

В главе «Введение» автор излагает актуальность исследования, достаточно четко, корректно сформулированную цель, 6 задач, новизну, 4 положения, выносимые на защиту. Теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

В главе «Обзор литературы», основанной на глубоком анализе актуальных 167 отечественных и 237 зарубежных научных работ, диссертант представил современное состояние проблемы хронического полипозного риносинусита. Подробно представлены общие представления об этиологии, патогенезе и

традиционном лечении этого заболевания, отражены анатомо-функциональные особенности, влияющие на развитие коморбидных и устойчивых форм ХПРС. В результате данная глава позволяет составить всестороннее представление о необходимости дальнейшего исследования методологии диагностики и лечения хронического полипозного риносинусита и коморбидной висцеральной патологии.

В третьей главе описана методика лекарственного мониторинга интраназальных глюкокортикостероидов (мометазона фуроата) в интерстициальной биологической жидкости слизистой оболочки носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, полученной *in vitro* и *in vivo*. Данная глава насыщена фактическим материалом, который представлен таблицами и доступными для восприятия, наглядно выполненными рисунками. По результатам третьей главы сформулировано второе положение, выносимое на защиту, а также вывод об эффективности применения методики лекарственного мониторинга для достижения ремиссии устойчивых форм ХПРС.

В четвертой главе автор приводит морфофункциональную оценку процессов, происходящих в тканях носа и околоносовых пазухах при изолированном ХПРС и его коморбидных сочетаниях, а также представляет математическое моделирование влияния морфофункциональных паттернов течения ХПРС на терапию инГКС. Показано, что температурно-влажностные процессы являются существенным фактором, определяющим гнойные обострения хронического риносинусита. С помощью теплотехнического расчета возможно моделировать и прогнозировать локализацию бактериального обострения риносинусита внутри околоносовых пазух.

В пятой главе дано клинико-патогенетическое обоснование роли коморбидной внутренней патологии в формировании устойчивых форм хронического полипозного риносинусита. В результате установлены наиболее информативные маркеры отоларингологического обследования, цитокинового звена, а также показатели функции сердечно-сосудистой системы, метаболического обмена и психологического статуса, свидетельствующие о тяжелом (коморбидном) течении полипозного риносинусита.

Шестая глава представляет оценку результатов лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью с использованием хирургических методов, инГКС и генно-инженерной терапии. Подробно представлены данные корреляционного анализа результатов отоларингологического обследования, функционального исследования дыхательной и сердечно-сосудистой системы, а также показателей цитокинового звена и бактериологического исследования до и после различных вариантов лечения ХПРС. Полученные результаты легли в основу разработанного оптимального алгоритма рациональной диагностики и комплексной терапии коморбидных форм ХПРС.

В седьмой главе проводится сравнение усилителей проницаемости слизистой для интраназальных глюкокортикостероидов в целях повышения эффективности лечения изолированных форм ХПРС и коморбидных сочетаний ХПРС с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью. Показано, что максимальная концентрация мометазона фуората в интерстициальной биологической жидкости слизистой оболочки носа достигается при комбинированном использовании мочевины по сравнению с другими усилителями проницаемости инГКС, что нашло свое отражение в положениях, выносимых на защиту, а также в выводах.

В главе обсуждения результатов автор не только резюмирует представленные ранее результаты работы, но и поднимает перспективы дальнейших исследований. Приводится обоснование предложенного автором рационального алгоритма диагностики и лечения коморбидных форм ХПРС. В заключении диссертации автор в лаконичной форме подводит итоги диссертационного исследования, убедительно подчеркивает его актуальность, необходимость совершенствования системы мероприятий по диагностике и лечению хронического полипозного риносинусита.

Выводы и практические рекомендации вытекают из данных, полученных в результате исследования. Публикации и автореферат отражают основные положения диссертации. Научный материал исследования отражен в достаточном количестве опубликованных работах.

Диссертационная работа М.А.Афлитонова имеет существенное научное и прикладное значение для научных специальностей оториноларингология и внутренние болезни.

**Рекомендации по использованию результатов
и выводов диссертационной работы**

Результаты, полученные М.А.Афлитоновым в ходе настоящего диссертационного исследования, целесообразно оформить в виде методических рекомендаций для применения в практическом здравоохранении, внедрить в клиническую практику стационаров, оказывающих помощь больным с хроническим полипозным риносинуситом и коморбидной патологией внутренних органов.

Вопросы и 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. Какова роль инфекционных процессов в формировании хронического полипозного риносинусита, а также в формировании и течении коморбидной патологии?
2. Какими по Вашему мнению являются основные патогенетические механизмы формирования бронхиальной астмы и артериальной гипертензии при ХПРС? Роль лейкотриенов?
3. Какие осложнения отмечались у пациентов, получавших генно-инженерную терапию и терапию интраназальными глюкокортикостероидами?

Заключение

Диссертационная работа Афлитонова Максима Александровича на тему «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, содержащей новые и обоснованные решения актуальной научной проблемы — повышения эффективности консервативного лечения больных с коморбидными устойчивыми формами хронического полипозного риносинусита. 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 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.3 Оториноларингология; 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.00.43. Пульмонология), заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор



Трофимов В.И.

В.И.Трофимов



Подпись руки заверяю: *Трофимов В.И.*
 Специалист по кадрам
 М.А.Пищелёва
 07 октябрь 2025 г.

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел. 8 (812) 338 7895.email: trofvi@mail.ru