

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента

Савлевич Елены Леонидовны

на диссертационную работу Пшонкиной Дарьи Михайловны

«Роль биологических маркеров воспаления при полипозном

риносинусите и

бронхиальной астме»,

представленной к защите на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности

3.1.3. Оториноларингология

Актуальность избранной темы

Полипозный риносинусит (ПРС) – одно из наиболее часто встречающихся хронических воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух (ОНП). Алгоритм диагностики этого заболевания достаточно четко сформирован и не представляет сложностей. Среди хирургических методов лечения назального полипоза повсеместно распространена – функциональная эндоскопическая полисинусотомия (FESS), которая позволяет хирургам проводить максимально органосберегающее вмешательство. К сожалению, FESS не решает основной задачи – не гарантирует отсутствия раннего рецидива полипозного риносинусита, поскольку не является патогенетическим методом лечения. Также, у ряда пациентов отмечается быстрый рецидив после хирургического лечения, несмотря на использование базовой терапии интраназальными глюкокортикостероидами.

Особую клиническую ситуацию представляет сочетание у больных ПРС и бронхиальной астмы (БА), которая сопровождает ПРС в 34-50%. В этой ситуации ПРС является фактором риска формирования тяжелой, плохо контролируемой БА, с частой потребностью в госпитализации, длительным периодом лечения, а каждая операция является риском возникновения

астматического приступа или утяжеления течения БА. Главной целью ведения данной категории пациентов является достижение одновременного контроля обоих заболеваний. Поскольку не существует единых маркеров тяжести течения ПРС, актуальным является необходимость поиска биологических молекул, активно участвующих в локальном воспалительном процессе слизистой оболочки носа и ОНП, которые могут рассматриваться в качестве предикторов раннего рецидива ПРС как при фенотипе в сочетании с БА, так и при отсутствии БА.

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

Исследование проводилось в течение трёх лет, группы сопоставимы количественно, а также по гендерному и возрастному составу, диагноз ПРС и БА подтвержден всеми необходимыми методами диагностики, дополнительные исследования в соответствии с целью и задачами диссертационной работы проводились с использованием современных методик на соответствующем оборудовании.

Задачи, сформулированные диссертантом, решены, описаны в результатах исследования и соответствуют сформулированным выводам. Выводы и положения, вынесенные на защиту, соответствуют содержанию диссертации и опираются на проведенные исследования и статистические расчеты.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа Пшонкиной Д.М. выполнена в соответствии с требованиями к научным исследованиям и с использованием всех необходимых статистических методов. В исследовании были использованы современные методы диагностики и лечения пациентов с ПРС и БА (эндоскопическое исследование полости носа, мультиспиральная компьютерная томография ОНП, патоморфологическое исследование,

передняя активная риноманометрия, акустическая ринометрия, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, цитологическое исследование отделяемого из полости носа, определение периостина крови иммуноферментным анализом, исследование функции внешнего дыхания, бронходилатационный тест), а также новейшие методы статистического анализа (методы многомерной статистики (дискриминантный и кластерный анализ). Прогностическая ценность периостина высчитывалась при помощи применения ROC-анализа.

Научные положения, выводы и рекомендации работы основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований и статистической обработке результатов с помощью пакета прикладных программ SPSS версии 22.0 (IBM corporation) и описательной статистики.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что впервые в российской оториноларингологии на большом клиническом материале проведено исследование концентрации периостина сыворотки крови у пациентов с ПРС и сопутствующей БА. Также впервые проведена оценка исследования биологических маркеров воспаления с целью прогноза раннего послеоперационного рецидива ПРС, а именно, определена диагностическая и практическая значимость биомаркера – периостина на течение ПРС у пациентов с БА, чем подтверждена его роль в возникновении рецидивов полипозного процесса у пациентов после хирургического лечения. Впервые создана прогностическая модель оценки риска раннего рецидива ПРС.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты несомненно представляют научный и практический интерес, позволяют совершенствовать алгоритм обследования и лечения пациентов с ПРС и пациентов с ПРС в сочетании с БА, чем расширяют возможности в практической оториноларингологии определять риск раннего

рецидива ПРС в послеоперационном периоде. Автором доказано, что повышение уровня периостина в сыворотке крови до операции и в течение периода наблюдения (1 год) обладает высокой прогностической значимостью в отношении риска развития раннего рецидива ПРС после хирургического лечения, при отсутствии существенного отличия в показателях независимо от сопутствующей БА. Также, были получены данные, что у больных с ранним рецидивом ПРС повышенное количество эозинофилов назальной слизи и сыворотки крови до операции и сохранение показателей повышенными после хирургического лечения в течение 12 месяцев может происходить на фоне стабильного течения БА. Полученные результаты послужат основой для разработки персонализированных подходов к наблюдению и лечению пациентов с ПРС.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Материалы диссертационной работы изложены аргументированно и полно. Полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы, подтверждены статистическими расчетами. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач. Научные положения, выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников, как отечественных, так и зарубежных авторов (178 источников литературы). По результатам исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе, научных статей в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России – 4 статьи; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

В работе имеются опечатки и пунктуационные ошибки, не являющиеся критическими или принципиальными замечаниями.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа построена по классическому традиционному принципу. Введение изложено достаточно полно и лаконично. Поставленная цель и задачи конкретные, хорошо сформулированные, полностью соответствуют теме исследования.

Первая глава посвящена обзору литературы и содержит несколько разделов. В первом разделе описаны современные представления об этиологии и патогенезе ПРС, во втором – дана подробная характеристика взаимовлияния ПРС и БА на течение патологического процесса обоих заболеваний. Третий раздел посвящен описанию эндотипов и фенотипов ПРС с разбором разных типов иммунного ответа в ткани носовых полипов. В четвертом разделе отражены сведения о традиционных методах консервативного лечения больных ПРС, в том числе, о разработке новых методов таргетной терапии, прицельно воздействующей на конкретный биологический субстрат (определенные рецепторы или другие клеточные мишени, конкретные цитокины и т.д.) и описании зарегистрированных для лечения ПРС в Российской Федерации моноклональных антител. В пятом разделе уделено внимание способам хирургического лечения больных ПРС, в шестом разделе описаны биологические маркеры воспаления при ПРС и БА. В седьмом подробно дана характеристика периостина с указанием его роли в патогенезе воспалительного процесса при ПРС и БА и проведенных ранее исследований при БА и ПРС с определением периостина.

Вторая глава традиционная, характеризует общую структуру работы, описывает материал и методы исследования. Подробно изложен последовательный алгоритм исследования пациентов, методики инструментальных и лабораторных методов диагностики, использованных для получения результатов.

Третья глава содержит результаты исследования и их обсуждение. Подробно даны характеристики групп с анализом выраженности присутствующих клинических признаков по данным SNOT-20, оценкой

эозинофилии крови и количества эозинофилов назального секрета, показателей носового дыхания по данным акустической ринометрии и передней активной риноманометрии до проведения хирургического лечения, описание объема проведенных операций. При наличии БА также оценивали степень бронхиальной проходимости по данным спирографического исследования и бронходилатационного теста. Результат лечения через 1 год прослежен у 100% пациентов. При морфологическом исследовании ткани полипов выявлено преобладание эозинофильного типа ткани полипов в 81,25% случаев. Ранний рецидив менее чем через год после операции диагностирован у 22% больных, у 16,6% пациентов группы I и 25,6% пациентов группы II. У этих больных отмечалось повышенное количество эозинофилов назальной слизи и крови до операции и достоверное повышение концентрации периостина сыворотки. Все эти показатели в повышенном количестве сохранялись в течение всего наблюдательного периода, несмотря на проводимую противорецидивную терапию интраназальными глюкокортикостероидами.

В четвертой главе проведено обсуждение полученных результатов, которое соответствует объему проведенного исследования. Результаты научной работы подтверждают основные разделы заключения, сделанные автором.

Выводы по диссертационной работе обоснованы, отражают полученные результаты исследования, подкреплены достаточным количеством клинического и лабораторного материала и соответствуют поставленным задачам исследования. Прогностическая значимость повышенного уровня периостина сыворотки при ПРС подтверждена проведенным ROC-анализом. Особый интерес представляет факт, что периостин при рецидивирующем течении ПРС был одинаково повышен как при фенотипе ПРС с БА, так и при фенотипе ПРС без сопутствующей БА.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не установлено. Определенные стилистические и редкие орфографические

ошибки не уменьшают важности диссертационного исследования. Автор показал свое право на утверждения, изложенные в тексте диссертации.

Из замечаний по диссертации можно выделить некоторые недостаточно подробно освещенные аспекты.

1. В диссертации указано, что доза интраназальных глюкокортикостероидов (мометазона фууроата) через 3-4 месяца после операции была уменьшена по 100 мкг в каждую половину носа 1 раз в сутки, хотя в инструкции при ПРС лечебная доза предписана по 100 мкг в каждую половину носа 2 раза в сутки. С чем связано уменьшение дозы препарата?

2. У большинства пациентов II группы (60,47%) диагностирована аллергическая БА. Какими методами была проведена диагностика респираторной аллергии и была ли разница в полученных результатах лабораторных тестов между пациентами с аллергической и неаллергической БА?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Пшонкиной Д.М. «Роль биологических маркеров воспаления при полипозном риносинусите и бронхиальной астме» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. – Оториноларингология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи (изучить прогностическую значимость исследования биологических маркеров воспаления в качестве предикторов раннего послеоперационного рецидива полипозного процесса у больных полипозным риносинуситом и у больных полипозным риносинуситом с сопутствующей бронхиальной астмой). имеющей существенное значение для оториноларингологии, что соответствует п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденным приказом

ректора № 0692 /Р от 06.06.2022 года(с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.3 – Оториноларингология.

Официальный оппонент

Савлевич Елена Леонидовна,

доктор медицинских наук, доцент,

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации,

кафедра оториноларингологии, доцент кафедры

*наименование кафедры
ФГБУ ДПО «ЦГМА»*



[Handwritten signature]
21.11.2022.
А.В. Савлевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации

121359, ул. Маршала Тимошенко д.19, с.1А, тел. +7 (499) 149-58-27