

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

Карпищенко Сергея Анатольевича на диссертацию Будковой Марины Александровны «Обоснование безопасности и эффективности системной кортикостероидной терапии полипозного риносинусита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 - болезни уха, горла и носа.

Актуальность темы исследования

Выбор оптимальной тактики лечения больных хроническим полипозным риносинуситом остается, несомненно, актуальной проблемой современной ринологии. Применение функциональной эндоскопической хирургии, высокоэнергетических лазеров в контактном режиме для лечения данного заболевания, способствует в короткие сроки восстановлению носового дыхания, максимально сохраняя при этом естественную анатомию полости носа, однако требует назначения в качестве противорецидивного лечения патогенетически обоснованной терапии, в связи с многообразием этиологических факторов и патогенетических механизмов, лежащих в основе развития данной патологии.

В настоящее время топические кортикостероиды является «золотым стандартом» лечения полипозного риносинусита, утвержденным как в отечественных рекомендациях и стандартах, так и в международных протоколах и консенсуальных соглашениях EPOS 2012. Целесообразность назначения системной кортикостероидной терапии на протяжении последнего десятилетия активно обсуждается и требует не только стандартизации, но и разработки комплекса мер по обеспечению безопасности проводимого лечения. В связи с этим, поиск наиболее эффективных и безопасных подходов для комплексного лечения и профилактики рецидивов полипозного риносинусита продолжается.

Научная новизна

В работе разработаны схемы системной кортикостероидной терапии для лечения пациентов с полипозным риносинуситом и профилактики рецидивов полипозного процесса в послеоперационном периоде, а также научно обоснованы преимущества их применения.

Автором разработан способ контроля за состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом во время лечения короткими курсами системной кортикостероидной терапии («Способ оценки безопасности применения системных кортикостероидов», патент на изобретение №2578972).

Впервые предложен алгоритм повышения контроля безопасности системной кортикостероидной терапии при лечении пациентов с полипозным риносинуситом.

Практическая значимость исследования

Диссертационное исследование представляет несомненную ценность для практической ринологии. Разработанные автором схемы назначения коротких курсов системной кортикостероидной терапии продемонстрировали высокую эффективность их применения в составе комбинированной терапии и могут быть использованы при лечении пациентов как с полипозным, так и полипозно-гнойным риносинуситом.

Предложенный алгоритм контроля безопасности системной кортикостероидной терапии воспроизводим, что позволяет его рекомендовать к применению в оториноларингологии в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях для лечения пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом системными стероидами.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы, их достоверность не

вызывает сомнений. Они подкреплены и базируются на достаточном объеме клинического материала, полученного с помощью использования набора различных методов исследования, в том числе благодаря применению для оценки нарушений функции носового дыхания современного комплекса RINO-SYS, мультиспиральной компьютерной томографии, метода телевизионной прижизненной микроскопии препаратов в переживающих тканях и электрохемилюминесцентного иммуноанализа. Объем исследований достаточен для получения статистически достоверных результатов и решения, поставленных в диссертационном исследовании задач.

Общая характеристика работы.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 106 отечественных и 86 иностранных источников. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и содержит 24 таблицы, 24 рисунка, 2 приложения.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, цель и задачи исследования, научную новизну, практическую значимость исследования и формулирует положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы освещены современные эпидемиологические, патогенетические аспекты развития хронического полипозного риносинусита и структурно-функциональные особенности слизистой оболочки полости носа, проанализировано влияние на течение данного заболевания бронхолегочной патологии, описаны способы лечения и профилактики рецидивов полипозного процесса с использованием системной кортикостероидной терапии, а также дана характеристика основным системным кортикостероидам.

На основании данных литературы автор делает заключение о высокой распространенности полипозного риносинусита среди населения, частых рецидивах данной патологии, перспективном применении коротких курсов системных кортикостероидов для лечения и профилактики рецидивов полипозного риносинусита как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных схем. Однако, на сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные о безопасности применения схем системной кортикостероидной терапии и способов по организации контроля их использования.

Детально автор рассматривает механизмы действия системных кортикостероидов и алгоритмы их рационального назначения в соответствии с эндокринологическими рекомендациями, а также проводит анализ существующих способов контроля безопасности системной кортикостероидной терапии и их недостатков при лечении пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, ревматоидным артритом. В данном разделе автор обосновывает целесообразность поиска способа для контроля безопасности системных кортикостероидов, в связи с отсутствием единого алгоритма лабораторных методов контроля за состоянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем.

Во второй главе автор приводит клиническую характеристику больных, дает подробное описание использованных в диссертационном исследовании клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов обработки результатов.

Для решения поставленных задач автором использованы данные, полученные лично в результате ретроспективного изучения 359 историй больных, проходивших плановое оперативное лечение по поводу хронического полипозного риносинусита, и проспективного обследования 300 пациентов. Согласно задачам исследования были сформированы 5 групп исследования. Из них ретроспективными являлись: первая группа - 152

пациента и вторая - 207 больных, проспективными: третья группа - 188 больных хроническим полипозным риносинуситом без признаков гнойного воспаления и четвертая группа - 57 больных с полипозно-гнойным риносинуситом вне обострения воспалительного генеза, получавших комбинированную схему кортикостероидной терапии, а также пятая группа, включающая 16 пациентов, получавших интраназальную кортикостероидную терапию после эндоскопической полисинусотомии.

Автор описывает общеклинические методы исследования, инструментальные, лучевые, функциональные, лабораторные и статистические методы исследования.

Третья глава посвящена ретроспективному анализу структуры пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. Автором последовательно проводится оценка возрастной, половой структуры больных, госпитализированных в оториноларингологическое отделение БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1» в период с 2010 по 2012 гг. и хирургическую клинику ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ в период с 2012 по 2016 гг., а также изучение данных анамнеза. Последнее позволило установить наименее продолжительную ремиссию у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой и наличием полипозно-гнойного характера течения воспалительного процесса. Обращается внимание на влияние объема предшествующих хирургических вмешательств по поводу полипозного риносинусита на длительность межрецидивного периода и несвоевременное обращение за медицинской помощью обследуемых больных. Результаты выполненного автором ретроспективного анализа гистологических заключений интраоперационно удаленных полипов и их распределение на три типа, подчеркивают существование различных патогенетических механизмов в развитии полипозного риносинусита и обосновывают необходимость в детальном изучении структурных и

функциональных изменений, происходящих на уровне слизистой оболочки полости носа у пациентов с полипозным и полипозно-гнойным риносинуситом для выбора тактики лечения, что реализуется автором в четвертой главе.

В четвертой главе описаны результаты проспективного обследования пациентов, установлены нарушения механизмов неспецифической резистентности в виде снижения фагоцитарной активности нейтрофилов и угнетение двигательной активности мерцательного эпителия, наиболее выраженные у пациентов с полипозно-гнойным риносинуситом. В соответствии со стадиями распространения полипозного процесса проанализированы степени нарушения носового дыхания и установлено преимущественное наличие выраженной назальной обструкции более чем у 60% обследуемых больных.

С учетом установленных иммунологических и морфо-функциональных особенностей и в соответствии с современными эндокринологическими подходами автором разработаны схемы системной кортикостероидной терапии. При этом в разделе, посвященном выбору оптимального режима дозирования системного кортикостероида, автором обосновываются преимущества назначения непрерывного режима дозирования метилпреднизолона и способ оценки безопасности системной кортикостероидной терапии (патент на изобретение № 2578972).

В пятой главе автор анализирует эффективность применения комбинированных схем кортикостероидной терапии на основе сравнения результатов анкетирования пациентов, КТ околоносовых пазух, показателей носового дыхания, данных телевизионной микроскопии реснитчатого эпителия, эндоскопического исследования полости носа и устанавливает выраженную положительную динамику на фоне проведенного лечения у 76,1% пациентов с полипозным и у 57,9% больных с полипозно-гнойным риносинуситом.

Наличие ремиссии в течение 2 лет после оперативного вмешательства у 90,5% пациентов отмечено при назначении короткого курса системной кортикостероидной терапии в сочетании с топическими стероидами, по сравнению с больными, получавшими только интраназальные кортикостероиды в послеоперационном периоде.

В разделе, касающемся осуществления контроля безопасности применения системной кортикостероидной терапии, автор в соответствии с разработанным алгоритмом показывает безопасность и диагностическую значимость поэтапного наблюдения за колебаниями свободной и связанной форм кортизола, а также динамического наблюдения за иммунологическими показателями во время лечения и после окончания курса терапии.

В заключении, автор еще раз показывает актуальность разработки патогенетически направленных методов лечения хронического полипозного риносинусита, подчеркивает противоречивость данных о состоянии иммунной системы и механизмах неспецифической резистентности при полипозном и полипозно-гнойном риносинусите. При этом назначение коротких курсов системной кортикостероидной терапии как в виде монотерапии, так и в составе комбинированных схем является крайне сложным и небезопасным методом лечения. Однако, основываясь на результатах собственного исследования, на детальном изучении эндокринологических особенностей, автор доказывает высокую эффективность и безопасность разработанных им методик и алгоритмов оценки безопасности системной кортикостероидной терапии при лечении пациентов с полипозным риносинуситом.

Выводы диссертации и опубликованные по теме диссертации 21 работа (11 из них в журналах, рекомендованных ВАК РФ) полностью отражает основные положения выполненного исследования. Материалы диссертации апробированы на различных научных конференциях. По теме диссертационной работы получен патент РФ на изобретение №2578972.

Замечания

Принципиальных возражений по основным положениям работы нет.

Работа, в целом, производит хорошее впечатление, как по содержанию, так и по оформлению.

При прочтении работы возникли следующие вопросы:

1) Каковы критерии включения пациентов в I и II группы ретроспективного анализа и их соответствие основным критериям выборки больных?

2) На основании, каких данных проводилась оценка иммуноглобулинов крови пациентов страдающих различными формами хронического полипозного риносинусита без соотношения их показателей к данным иммуноглобулинов назального секрета, в том числе sIgA и альбумина крови?

3) Возможно ли применение разработанного алгоритма контроля безопасности назначения системной кортикостероидной терапии при лечении других заболеваний лор-органов и каковы нозологические формы, предлагаемые для применения коротких схем монотерапии?

Заключение

Диссертационное исследование Будковой Марины Александровны «Обоснование безопасности и эффективности системной кортикостероидной терапии полипозного риносинусита», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченную научно-квалифицированную работу, выполненную на современном методическом уровне и имеющую большое теоретическое и практическое значение.

В работе содержится новое решение важной для отечественной науки и здравоохранения задачи по повышению эффективности и безопасности применения системной кортикостероидной терапии при лечении пациентов с полипозным риносинуситом.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных данных, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 - Болезни уха, горла и носа.

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8. Телефон: (812)3387019, e-mail:karpischenkos@mail.ru

Заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой
ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. И. П. Павлова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Карпищенко



Подпись: *С.А. Карпищенко*
Спец. по кадрам
« 07 » 11 2014.