

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновациям
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования»

Минздрава России, д.м.н.,
Мирзаев Карин Бадавиевич



2023 г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков», представленной к защите в диссертационный совет ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы выполненной работы

Как известно муковисцидоз является распространенным аутосомно-рецессивным заболеванием. Дефект трансмембранного белка CFTR приводит к нарушению работы сразу в нескольких системах органов, но бронхолегочное поражение в большей степени определяет течение заболевания и является основной причиной летальности больных МВ. Несмотря на значительные успехи в области терапии муковисцидоза, по данным Регистра пациентов в 2020 г средний возраст пациентов составил $13,7 \pm 9,7$ лет, медиана возраста —

11,4 (6,3–18,7) лет. В терапии бронхолегочного поражения значимое место занимают антимикробные и мукоактивные препараты. В педиатрической практике муковисцидоз является одной из нозологий, требующих высокой частоты назначения антибактериальной терапии. В фазу обострения назначается прием одновременно от 1 до 3 препаратов, в максимальных возрастных дозах. К сожалению, около трети пациентов после перенесенного бронхолегочного обострения не возвращается к исходным показателям легочной функции и имеют прогрессирующее снижение легочной функции. С целью повышения эффективности антибактериальной терапии при муковисцидозе актуально изучение процессов фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД). ФК и ФД исследования с участием больных муковисцидозом детского и подросткового немногочисленны.

Особое место в фармакотерапии МВ занимают мукоактивные препараты. По данным регистра РФ 2020 года, муколитический препарат дорназа альфа входит в базисную терапию более 90% детей и подростков. Большой интерес вызывает внеклеточная ДНК и ее роль в патогенезе целого ряда заболеваний. При муковисцидозе не определена роль вкДНК и нуклеазной активности плазмы крови в поражении респираторного тракта. Изучение роли вкДНК и нуклеазной активности в сложном патогенезе муковисцидоза может быть полезным при разработке наиболее эффективных схем терапии муколитическим препаратом дорназа альфа.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Кондаковой Ю.А. написана в классическом научном стиле, изложена на 209 страницах компьютерного текста и оформлена в полном соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего источники, из них отечественных 63 и 232 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 80 таблицами и 28 рисунками. Текст работы не содержит стилистических и синтаксических ошибок.

Содержание автореферата диссертации полностью соответствует основным положениям работы, имеются все необходимые разделы с учетом требований ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Содержание диссертационной работы и автореферата Кондаковой Ю.А. соответствуют паспорту специальностей 3.1.21. Педиатрия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. В работе обсуждаются вопросы фармакотерапии муковисцидоза у пациентов младше 18 лет.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе Кондаковой Ю.А. впервые создан регистр пациентов муковисцидоза Сибирского федерального округа. Описаны клинико-лабораторные и генетические характеристики пациентов округа. Проведен сравнительный анализ клинико-эпидемиологических характеристик пациентов Сибири с аналогичными данными пациентов Российской Федерации. Приводятся данные о частоте распространения патогенных микроорганизмов респираторного тракта больных в разных возрастных группах. Выявлена взаимосвязь между хроническим инфицированием синегнойной палочкой и показателями легочной функции у пациентов старше 12 лет. Продемонстрирована значимость пероральной антибактериальной терапии в детском возрасте.

В работе Кондаковой Ю.А. проведена оценка фармакокинетических параметров базовых пероральных антимикробных препаратов: ципрофлоксацина и амоксициллина. Выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность всех изучаемых фармакокинетических параметров. Выявлено, что возраст пациента с муковисцидозом оказывает значимое влияние на фармакокинетику и по мере взросления интенсивность общего клиренса для указанных антибиотиков снижается.

Впервые установлена взаимосвязь между носительством полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз, обуславливающих медленный метаболизм лекарственных веществ, и

фармакокинетическими параметрами ципрофлоксацина.

В работе оценены уровни внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы пациентов с муковисцидозом. Доказано повышение нуклеазной активности плазмы больных МВ после ингаляции муколитического препарата дорназой альфа. Выявлено, что уровень нуклеазной активности плазмы на фоне терапии дорназой альфа зависит от пола пациента и нутритивным статусом.

Результаты научной работы, полученные автором в результате анализа данных комплексного клинического и молекулярно-генетического обследования, подтверждают решение поставленных задач. Данные, полученные в ходе проведенного исследования, обработаны в соответствии с актуальной методологией статистического анализа с помощью современного лицензионного программного обеспечения.

Выносимые на защиту научные положения, а также выводы и практические рекомендации диссертации полностью отражают полученные результаты и соответствуют поставленным в работе задачам, а их достоверность и новизна не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных результатов

С детского возраста у пациентов с муковисцидозом происходит прогрессирующее развитие дыхательной недостаточности. Трудно переоценить значимость эффективной и своевременной антибактериальной и муколитической терапии.

На примере Сибирского федерального округа продемонстрировано, что на разных территориях страны пациенты могут иметь свои клиничко-генетические особенности и поэтому необходимо создание регистров пациентов МВ для каждого округа РФ с целью своевременного выявления проблем в организации помощи.

Предложенный подход персонализированного назначения антибактериальных препаратов при МВ с учетом клиничко-генетических характеристик пациента поспособствует повышению эффективности

антибактериальной терапии. Полученные в работе результаты фармакокинетического исследования обосновывают необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

На основании результатов проведенного исследования роли внеклеточной ДНК и нуклеазной активности при муковисцидозе, а также изучения динамики изменения нуклеазной активности в зависимости от клинического статуса пациентов предложен альтернативный режим дозирования муколитического препарата дорназы альфа.

Основные научные положения работы были доложены на значимых научных мероприятиях: XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 16–19 октября 2018 г.); XIV Национальный конгресс «Актуальные проблемы муковисцидоза» (Красноярск, 25–26 апреля 2019 г.); 42-й конференция Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Ливерпуль, Великобритания, 5–8 июня 2019 г.); Международный конгресс Европейского респираторного общества (ERS International Congress 2019; Мадрид, Испания, 28 сентября – 2 октября 2019 г.); межрегиональная школа по муковисцидозу (Новосибирск, 26 февраля 2020 г.); XV Национальный конгресс «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее» (Суздаль, 20–21 мая 2021 г.).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы в центрах муковисцидоза Московской области (ГБУЗ МО «НИКИ детства Министерства Московской области»), Пермского края (ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница»), ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Новосибирск; ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.

Проведенное диссертационное исследование подтверждает значимость изучения фармакокинетики антимикробных и мукоативных препаратов у больных муковисцидозом с целью повышения эффективности проводимой фармакотерапии; необходимость внедрения терапевтического лекарственного мониторинга базовых антибактериальных препаратов.

Персонализированное назначение лекарственных препаратов при муковисцидозе должно происходить с учетом возраста пациента и носительства определенных полиморфизмов генов ферментов боитрансформации ксенобиотиков.

При тяжелом течении заболевания и фазу обострения обоснованно повышение дозы муколитического препарата дорназы альфа, независимо от генетического диагноза, наличия и вида инфекции, распространенности бронхоэктазов.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по данному диссертационному исследованию нет.

Заключение

Диссертационное исследование Кондаковой Юлии Александровны на тему «Клинико-фармакологический подход к оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза у детей и подростков» по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21. Педиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи обоснования клинико-фармакологического подхода для повышения эффективности антибактериальной и муколитической терапии у пациентов с муковисцидозом, имеющей важное значение в реальной клинической практике.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном

государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019 г., а её автор, Кондакова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв о научно практической ценности диссертации Кондаковой Ю.А. обсужден и утвержден на научной конференции кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 5 от 25 мая 2023г.

Сычев Дмитрий Алексеевич
Доктор медицинских наук (3.3.6.),
профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии и терапии имени
академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



 Чеботарева Т.А.

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук

Основное место работы - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России



Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1.

Тел. +7 (499) 252-21-04,

Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru