

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Овсянникова Дмитрия Юрьевича о диссертационной работе 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

Муковисцидоз (МВ) является самым частым моногенным заболеванием. Измененный состав секрета клеток дыхательного тракта с повышенной вязкостью приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и прогрессирующему развитию хронического бронхолегочного процесса с формированием бронхоэктазов. У большинства пациентов, начиная с раннего детского возраста, развивается персистирующая бактериальная инфекция респираторного тракта. Одним из направлений повышения эффективности терапии бронхолегочных поражений у больных МВ является проведение фармакологических исследований с целью разработки персонализированного подхода при назначении антимикробных препаратов. Исследования фармакокинетики с участием больных МВ немногочисленны, в основном выполнены зарубежными коллегами.

Активная муколитическая терапия показана практически всем пациентам с МВ. Чаще других препаратов больные получают дорназу альфа – фермент, разрывающий водородные связи молекул ДНК, основной составляющей гнойной мокроты. Разработаны схемы применения препарата в суточной дозе от 2,5 мг до 5 мг. В свете появления новых научных данных о роли внеклеточной ДНК в патогенезе заболеваний, представляет большой интерес исследование уровней внеклеточной ДНК при МВ и изучение динамики нуклеазной активности на фоне терапии дорназой альфой.

В связи с этим тема диссертационного исследования Кондаковой Ю.А. представляется актуальной.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность и обоснованность результатов, представленных в диссертации, подтверждается достаточным количеством исследований, комплексным подходом к решению поставленных задач, высоким методическим уровнем работы.

Впервые создан регистр больных МВ Сибирского федерального округа (СФО). Описаны клинико-генетические характеристики пациентов и выявлены особенности терапии в округе. Выявлены закономерности течения микробно-воспалительного процесса в респираторном тракте у пациентов разного возраста. Проведено сопоставление результатов микробиологического мониторинга пациентов с тяжестью течения бронхолегочного процесса и объемом проводимой антибактериальной терапии.

Впервые изучена фармакокинетика основных пероральных антибактериальных препаратов – амоксициллина и ципрофлоксацина у детей с МВ

разного возраста. Впервые полученные фармакокинетические параметры проанализированы на наличие взаимосвязи с генотипами пациентов, степенью выраженности панкреатической недостаточности и поражения печени, нутритивным статусом, а также наличием различных генотипов полиморфизмов генов-биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз. Впервые изучена фармакокинетика муколитика дорназа альфа в зависимости от демографических и клинико-генетических характеристик детей и подростков, больных МВ.

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

В работе использован полный спектр методов и объем проведенных обследований, необходимых для выполнения поставленных задач. Результаты научной работы, полученные автором в результате анализа данных комплексного клинического и молекулярно-генетического обследования, подтверждают решение поставленных задач. Для оценки данных регистра больных МВ СФО ретроспективному анализу были подвергнуты выписки из амбулаторных карт и стационаров 434 пациентов. Проводилось двуцентровое проспективное нерандомизированное исследование с последовательным включением пациентов для изучения фармакокинетического профиля антибактериальных и муколитического препаратов. Результаты проведенных исследований объективно и полноценно отражены в выводах. Практические рекомендации адресны.

Ценность для науки и практики результатов работы

Заключается в разработке комплексного подхода к антибактериальной и муколитической терапии у пациентов с МВ. Продемонстрирована необходимость внедрения терапевтического лекарственного мониторинга для базовых антимикробных препаратов при МВ. Предложен новый режим дозирования базовых пероральных антимикробных препаратов с учетом возраста пациента. Доказана зависимость фармакокинетических параметров ципрофлоксацина от носительства разных полиморфизмов генов биотрансформации 1-й и 2-й фаз; у пациентов с тяжелым, плохо контролируемым течением заболевания представляется оправданным проведение фармакогенетического анализа. Полученные результаты исследования уровня внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы могут быть использованы в качестве инструмента дальнейших научных и практически важных исследований. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы в центрах МВ СФО.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных, 2 статьи в изданиях из Перечня РУДН/ВАК. Материалы диссертации представлены на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 16–19 октября 2018 г.), на XIV Национальном конгрессе «Актуальные проблемы муковисцидоза» (Красноярск, 25–26 апреля 2019 г.); на 42-й конференции Европейского общества по муковисцидозу (European Cystic Fibrosis Society, ECFS; Ливерпуль, Великобритания, 5–8 июня 2019 г.); на Международном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS International Congress 2019; Мадрид, Испания,

28 сентября – 2 октября 2019 г.); на межрегиональной школе по муковисцидозу (Новосибирск, 26 февраля 2020 г.); на XV Национальном конгрессе «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее» (Суздаль, 20–21 мая 2021 г).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации. В автореферате отражены ключевые результаты, четко сформулированы основные положения работы.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 209 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего источники, из них 63 отечественных и 232 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 80 таблицами и 28 рисунками.

Во введении обосновывается актуальность проведения исследования, сформулированы его цели и задачи, а также положения научной новизны и практической значимости полученных результатов.

Обзор литературы выполнен на основе значительного числа современных источников и тщательно проработан с указанием на актуальные вопросы организации терапии больных с МВ, которые требуют решения, таким образом, обосновывает целесообразность проведения исследования.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» отражает современный уровень медицинских исследований, личный вклад автора в исследования, владение различными методиками статистического анализа данных, применяемых в зависимости от обрабатываемых массивов данных и поставленных задач. В главе представлена характеристика пациентов с МВ включенных в регистр СФО, характеристика групп пациентов, включенных в исследование фармакокинетики и фармакогенетики применяемых лекарственных препаратов.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» автор подробно анализирует данные регистра СФО за 2017 г., сравнивает их с данными по стране, приводит клинко-эпидемиологические характеристики пациентов, включенных в регистр, анализирует динамику изменения показателей с 2015 по 2019 гг. Отсутствие данных по высеву нетуберкулезных микобактерий в СФО требуют уточнения причин. Тщательно проанализированы результаты ДНК диагностики детей по СФО по областям, республикам и краям, входящим в округ, рассчитаны аллельные частоты патогенных вариантов, описаны редкие мутации, характерные для коренных малочисленных народов Сибири.

В данной главе также представлены данные изучения и оценки фармакокинетики амоксициллина у детей и подростков, больных МВ. Подробно описана характеристика групп пациентов, включенных в исследование фармакокинетики, представлены фармакокинетические параметры амоксициллина по возрастным подгруппам, отражена динамика средней концентрации амоксициллина в каждой возрастной подгруппе. Представлены индивидуальные концентрации в каждой возрастной группе. Выявлено, что время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию, различается в зависимости от возраста и у пациентов

внутри групп, что может влиять на эффективность проводимой терапии. Получены результаты, свидетельствующие о высокой межиндивидуальной вариабельности всех изучаемых показателей фармакокинетики амоксициллина. С возрастом выявлена тенденция к увеличению времени достижения максимальной концентрации препарата в крови.

Также проводилось изучение фармакокинетики ципрофлоксацина у детей и подростков, больных МВ. Представлены дозы и фармакокинетические параметры ципрофлоксацина по возрастным подгруппам. Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о более высокой интенсивности общего клиренса препарата у детей младшей возрастной подгруппы.

Кроме того, в исследовании оценивалось влияние генотипа ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз на фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей и подростков, представлена характеристика пациентов в подгруппах, образованных генотипами ферментов монооксигеназ семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансфераз и N-ацетилтрансфераз. Проведена оценка наличия многомерных связей между одной группирующей переменной «полиморфизм *CYP2C9*3 1359L(c.1075A>C)*» и набором остальных качественных (группирующих) и количественных признаков методом логистической регрессии. Выявлены взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами и наличием у пациентов разных генотипов генов *GSTP1* и *GCLC*, различных генетических вариаций *NAT2*. Проведен статистический анализ базы данных с целью выявления взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами и некоторыми признаками, характеризующими клиническое течение заболевания у конкретного пациента с генотипом F508del/F508del. Обобщены результаты изучения влияния генотипов генов биотрансформации 1-й и 2-й фаз, демографических, клинико-генетических характеристик на фармакокинетику ципрофлоксацина.

Отдельно представлены результаты исследования динамики концентрации внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы у больных МВ. Показано, что концентрация внеклеточной ДНК в плазме крови ниже, чем у здоровых сверстников. Кроме того, нуклеазная активность плазмы крови у пациентов с МВ снижалась с возрастом, а значит по мере прогрессирования заболевания.

В диссертационном исследовании изучена фармакокинетика дорназы альфа – препарата, изменившего судьбу больных МВ. Выявлено, что фармакокинетические параметры ингаляционного муколитика дорназы альфа при МВ зависят от пола пациента, индекса массы тела и терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, что должно учитываться при выборе режима дозирования этого препарата.

В заключительной главе автор подводит итог и окончательный анализ проделанной работы, сопоставляя полученные результаты с данными, имеющимися в современной отечественной и зарубежной литературе. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и соответствуют поставленным в исследовании задачам.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе 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 актуальной научной задачи в области педиатрии и клинической фармакологии по совершенствованию режимов терапии антимикробными и муколитическими препаратами детей и подростков с муковисцидозом на основе фармакокинетических исследований с учетом клинико-генетических и демографических характеристик пациентов. Работа полностью 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 имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН (протокол №12 от 23.09.2019 г.), а ее автор, Кондакова Юлия Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.08. Педиатрия), доцент,
заведующий кафедрой педиатрии

Медицинского института

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Министерства науки и высшего образования России

21.06.2023

Овсянников Дмитрий Юрьевич

Подпись д.м.н., доцента Овсянникова Дмитрия Юрьевича удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого совета

Медицинского института

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Министерства науки и высшего образования России

кандидат фармацевтических наук, доцент



Максимова Татьяна Владимировна

Адрес организации: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования России

Тел. 8 (499) 936-86-06

E-mail: ovsyannikov_dyu@rudn.university

Сайт: <https://www.rudn.ru>