

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Журавлевой Марины Владимировны 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 исследования.

Диссертация Кондаковой Юлии Александровны посвящена вопросам оптимизации антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза в педиатрической практике. Муковисцидоз - одно из наиболее частых аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний. В последние десятилетия количество пациентов с муковисцидозом значительно возросло, что связано с совершенствованием методом диагностики, введения неонатального скрининга, разработке комплексного подхода к терапии. Терапия МВ направлена в первую очередь на профилактику и лечение бронхолегочных нарушений. Начало применения антимикробных препаратов в 1950-1960 гг. значительно изменило прогноз для больных МВ. До настоящего времени значение антибактериальной терапии сложно переоценить. Несмотря на значительные успехи в терапии МВ по данным Регистра, медиана ожидаемой продолжительности жизни для родившихся за 2014-2018 годы составила 33,8 (30,6–37,2) лет. Основной причиной гибели больных является бронхолегочное поражение. Больные МВ имеют особенности фармакокинетики препаратов в сравнении со здоровыми людьми. Фармакокинетика антимикробных препаратов при МВ характеризуется ускоренным клиренсом лекарственных препаратов, максимальная концентрация вводимого лекарственного препарата в крови пациента с МВ меньше предполагаемой, что требует повышения дозы. У больных муковисцидозом отмечается также внутригрупповое различие по ответу на терапию. Применение одних и тех же схем для эрадикации патогенных

возбудителей и купирования бронхолегочных обострений не всегда приводит к успеху антибактериальной терапии. Проведение фармакокинетических и фармакодинамических исследований может способствовать персонализированному назначению антимикробных препаратов с повышением эффективности терапии при минимизации нежелательных побочных реакций. Важной составляющей при ведении пациентов МВ является бронходренажная терапия. Применяются муколитические препараты, влияющие на реологические свойства мокроты. С 1994 г. широко используется препарат дорназа альфа, представляющий собой фермент ДНКазу, расщепляющий ДНК разрушенных нейтрофилов в просвете бронха. ФК и ФД исследования посвященные дорназе альфа немногочисленны. В настоящее время активно изучается роль внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы при ряде заболеваний, исследований с больными МВ ранее не проводилось. Неизвестно какие уровни нуклеазной активности у больных МВ и внеклеточной ДНК по сравнению со здоровыми людьми. Получение этих данных, а также изучение динамики уровней вкДНК и нуклеазной активности на фоне терапии дорназой альфа может способствовать индивидуализации терапии данным муколитическим препаратом больным муковисцидозом. При ознакомлении с опубликованными данными Регистра пациентов с муковисцидозом обращает внимание, что с 2015 г. сведения представлены в общем для каждого федерального округа Российской Федерации. Обращает внимание разница среднего возраста и медианы возраста пациентов между округами, эти показатели выше в Центральном федеральном округе. Вероятно имеются клиничко-генетические особенности у пациентов, проживающих на разных территориях страны, также нельзя исключить проблемы в организации помощи этим больным. Таким образом, создание Регистра пациентов для каждого округа крайне важно. Приведенные доводы позволяют считать диссертацию Кондаковой Ю.А. не только актуальной, но и своевременной, очень важной, особенно для практического здравоохранения.

Достоверность и новизна результатов диссертации

В рецензируемой работе автором впервые создан Регистр пациентов с муковисцидозом в Сибирском федеральном округе. Дано описание течения

муковисцидоза у пациентов, проживающим на территории округа, проанализированы генетические данные, оценена функция легких в разных возрастных группах, с учетом микробиологического статуса респираторного тракта, выявлены особенности антибактериальной и муколитической терапии.

Выявлена зависимость фармакокинетических параметров амоксициллина и ципрофлоксацина от клинико-генетических характеристик детей и подростков с муковисцидозом. В рамках исследования выявлено, что основным фактором, влияющим на фармакокинетику амоксициллина и ципрофлоксацина, является возраст пациента.

Оценены фармакокинетические параметры ципрофлоксацина при носительстве различных генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз у детей и подростков с муковисцидозом. Впервые в рамках настоящего исследования показано, что у пациентов-носителей «медленных» генотипов полиморфизмов генов 1 и 2 фаз биотрансформации ксенобиотиков более высокие значения ФК параметров по сравнению с «быстрыми» метаболиторами. Таким образом, недостаточный уровень концентрации антимикробных препаратов у пациентов-носителей «быстрых» генотипов может существенно снижать эффективность проводимой антибактериальной терапии. Уровень организации проведенного исследования позволил автору получить убедительные новые данные, которые важны для практического здравоохранения по всей Российской Федерации.

Изучены уровни внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы при муковисцидозе и их динамика с учетом легочной функции, возраста, вида микробных патогенов дыхательного тракта и при обострении бронхолегочного процесса. Оценен уровень нуклеазной активности пациентов на фоне терапии дорназой альфа с учетом клинико-демографических данных. Предложен клинико-фармакологический подход для повышения эффективности и безопасности антибактериальной и муколитической терапии муковисцидоза.

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

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

Стоит отметить хороший методический уровень диссертационной работы. Научные положения, выводы обоснованы достаточным числом наблюдений, подтверждены грамотной статистической обработкой. Для получения представленных результатов, обоснованности выводов и рекомендаций автором осуществлено достаточное число наблюдений, в частности при создании Регистра Сибирского федерального округа собраны сведения о 434 пациентах, фармакокинетическое исследование проведено у 35 пациентов, исследование уровней внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы выполнено у 117 пациентов. При обработке полученных данных использован широкий спектр современных методов математической обработки и медико-биологической статистики, включая электронные компьютерные программы (статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistica). Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. Диссертация изложена логично, написана хорошим литературным языком, иллюстрирована таблицами, наглядными рисунками, производит впечатление фундаментальной работы. Цель, поставленная в работе, раскрыта, сформулированные задачи выполнены. Научные положения, выносимые на защиту, и выводы полностью отражают содержание работы, логично следуют из полученных результатов исследования. Достоверность и новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Ценность для науки и практики результатов работы

Продемонстрирована необходимость создания регистров больных муковисцидозом для каждого округа РФ для выявления клинико-генетических особенностей пациентов, своевременного выявления проблем в организации помощи этим больным на территории округа. Разработан и предложен подход персонализированного назначения антибактериальных препаратов при МВ с учетом клинико-генетических характеристик пациента. Предложен альтернативный режим дозирования дорназы альфа в зависимости от клинико-

демографических характеристик пациентов. Обоснована необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга. Внедрение результатов исследования Кондаковой Ю.А. позволяет повысить качество оказания медицинской помощи больным муковисцидозом. Полученные данные Регистра важны с точки зрения планирования лечебно-профилактических мероприятий детям и подросткам, больным МВ в Сибирском федеральном округе.

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 ВАК.

Материалы диссертации доложены и обсуждены 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 написан в полном соответствии с содержанием диссертации, описана методология диссертационного исследования и последовательно отражены ключевые результаты, четко сформулированы основные положения и выводы работы. Структура и оформление автореферата соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 209 страницах компьютерного текста, структурирована традиционно и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка сокращений, библиографического списка.

Библиографический указатель включает 295 источников, из них 63 отечественных и 232 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 80 таблицами и 28 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует его цели и задачи, научную новизну, степень разработанности темы исследования, теоретическую и практическую, выносимые на защиту положения, описывается личный вклад автора при выполнении настоящей работы, представляются результаты апробации результатов на научных конференциях.

В обзоре научной литературы проанализировано достаточное количество источников для объективного представления о состоянии рассматриваемой проблеме. Выявлены актуальные вопросы организации терапии больных с муковисцидозом. Обзор написан в стиле критического анализа на нерешенные вопросы по теме диссертационной работы.

В Главе «Материалы и методы исследования» представлена общая характеристика работы, определены критерии для включения в исследования, описан дизайн и подробно методы клинического, генетического, фармакологического исследования. Четко дано описание современных методов статистической обработки данных, включая метод логистической регрессии.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований. Проведен подробный анализ данных регистра СФО за 2017 год, описаны клинико-эпидемиологические характеристики пациентов, представлена динамика изменения показателей с 2015 по 2019 года. Проведен расчет аллельных частот патогенных вариантов гена муковисцидоза, описаны редкие мутации, характерные для коренных малочисленных народов Сибири.

Представлены результаты оценки фармакокинетических параметров амоксициллина у детей и подростков, больных муковисцидозом в разных возрастных группах. Представлены графики динамики индивидуальных

концентрации в каждой возрастной группе. Выявлено различие между возрастными группами по времени, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию. Получены данные о высокой межиндивидуальной вариабельности всех изучаемых показателей ФК амоксициллина. Также оценены ФК параметры ципрофлоксацина у детей и подростков, больных муковисцидозом. Полученные данные при изучении ФК амоксициллина и ципрофлоксацина позволяют предположить более высокую интенсивность общего клиренса препаратов у детей младшей возрастной подгруппы.

Представлены результаты исследования взаимосвязи генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков 1 и 2 фазы на фармакокинетические параметры ципрофлоксацина у детей и подростков. Выявлена взаимосвязь полиморфных вариантов генов, связанных с медленным метаболизмом ксенобиотиков, с высокими значениями ФК параметрами, в частности с таким важным предиктором эффективности проводимой терапии ципрофлоксацином как «площадь под кривой концентрация – время».

Представлены результаты исследования динамики концентрации внеклеточной ДНК и нуклеазной активности плазмы у больных муковисцидозом. Выявлено, что уровень внеклеточной ДНК в плазме крови у больных муковисцидозом ниже, чем у здоровых сверстников. Кроме того, нуклеазная активность плазмы крови у пациентов с МВ снижалась с возрастом, а значит по мере прогрессирования заболевания. Оценены фармакокинетические параметры ингаляционного препарата дорназы альфа при МВ. Полученные данные позволили обосновать потребность в повышении дозы препарата при тяжелом течении заболевания с низким нутритивным статусом и в фазу обострения бронхолегочного процесса.

В Главе 4 обсуждаются полученные результаты, проводится их сопоставление с ранее полученными данными зарубежных и отечественных авторов.

Основные результаты диссертационного исследования четко сформулированы в выводах и практических рекомендациях, полностью соответствующих поставленным в работе задачам.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет, однако при анализе диссертации возникло несколько вопросов для их обсуждения с соискателем

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 повышения эффективности антибактериальной и муколитической терапии у детей и подростков, больных муковисцидозом, с применением такого важного инструмента как Регистр больных муковисцидозом, что имеет значение для практического здравоохранения.

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 имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., 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.

Официальный оппонент:


профессор кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет),
доктор медицинских наук
(14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)
профессор

Дата: «19» июня 2023 г.

 Журавлева Марина Владимировна

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая ул. д.8, стр. 2; тел. +7 (499) 248-05-53; e-mail: rektorat@sechenov.ru, mvzhuravleva@mail.ru



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела
Ученого совета

19 11 2023 93