

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Николаева Валентина Ивановича заведующего кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Начарова Петра Васильевича «Патогенез общих и локальных изменений при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, их диагностическое и прогностическое значение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Актуальность темы исследования

Несмотря на то, что теория воспаления, как основного типового патологического процесса, достаточно хорошо разработана, существует много нерешенных проблем. Например, участие систем реактивности (реакция ответа острой фазы) в реализации местного ответа на повреждение. Особенно остро эта проблема проявляется при анализе хронического воспаления в особых регионах организма, в частности, в челюстно – лицевой области при ЛОР – патологии.

Воспалительные заболевания ЛОР-органов представляют серьезную проблему в силу их широкой распространенности, увеличения первичной заболеваемости, несмотря на профилактические меры, многочисленные консервативные и хирургические методы лечения. Очевиден значительный экономический ущерб, обусловленный временной нетрудоспособностью взрослых больных, а также родителей по уходу за больными детьми, увеличением незапланированных приёмов у специалистов в связи с хронизацией воспалительных процессов, обострениями заболеваний и развитием осложнений, необходимости проведения стационарного лечения, включая хирургическое вмешательство.

Существующие в настоящее время методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов недостаточно эффективны, что обосновывает необходимость разработки принципиально новых подходов к

решению проблемы. В то же время достижения фундаментальной медицинской науки в области инновационных технологий и открытие новых регуляторных пептидов требуют дальнейшего изучения патогенеза взаимосвязи общих системных и местных проявлений воспаления. В этой связи целесообразным является более глубокое изучение патогенеза воспалительных заболеваний ЛОР-органов для выявления новых маркеров и показателей патологических процессов, а также разработки новых диагностических способов и подходов.

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

Полученные диссертантом фактические результаты основаны на детальном анализе обширного клинического материала - 687 больных. Достоинством автора является тщательность методологических подходов к проведению исследований для обоснования научных положений, выводов и практических рекомендаций. Цель работы определила логическое понимание и формирование научных положений. Очевидно, что каждому из научных положений соответствует конкретный резюмирующий вывод или его часть. В то же время, научные положения суммарно обрисовывают целевой комплекс выявленных патогенетических процессов, признаки которых предложено использовать в интересах улучшения диагностических мероприятий на основании изучения выдыхаемого воздуха при хроническом тонзиллите, региональных секретов при хроническом гнойном среднем отите, ведущих параметров врожденного и приобретенного иммунитета при наружном остром отите, маркеров скрытых инфекций и показателей системы гемостаза при патологии лимфоэпителиального глоточного кольца.

В обследовании больных с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов были использованы современные научно-исследовательские методы, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью, что позволило исключить аналитические ошибки и провести качественный анализ. Диссертант грамотно подошел к исследованиям липидного спектра крови и региональных секретов, показателей системы гемостаза, факторов врожденного

и приобретенного иммунитета, в том числе продукции цитокинов и антимикробных белков и пептидов, а также к интерпретации полученных результатов. Заслуживает признания правильность терминологических понятий патологической физиологии.

Следует отметить, что автором корректно обоснована и предложена оценка наиболее важных патогенетических процессов при хроническом тонзиллите у взрослых и детей, при аденоидите у детей, при бактериальном наружном диффузном отите у взрослых.

Количественные и качественные значения подвергнуты математическому анализу с использованием широкого спектра статистических методов исследования, что не позволяет сомневаться в достоверности полученных результатов.

Выводы свидетельствуют о решении поставленных задач, доступно и последовательно передают смысл выполненного диссертационного исследования.

Сформулированные практические рекомендации базируются на полезности использования предложенных лабораторных методов исследований в диагностике воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Обоснованность практических рекомендаций позволяет внедрять их в практическую оториноларингологию.

Основные положения диссертации опубликованы в открытой печати в виде 29 печатных работ, из них 17 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 учебно-методическое пособие для врачей, 1 справочник для врачей, 1 руководство по клинической лабораторной диагностике, 1 патент на изобретение, 1 заявка на патент на изобретение.

Материал диссертации всесторонне доложен на научно-практических мероприятиях всероссийского и регионального уровня.

Таким образом, комплексность проведенного исследования с привлечением высокоинформативных методик и доказательно представленное

иллюстративное обеспечение результатов указывают на их достоверность. Многочисленные открытые апробации результатов диссертационного исследования подчеркивают их актуальность.

Научная новизна исследования

Впервые у взрослых больных хроническим тонзиллитом выявлены характерные метаболомные изменения выдыхаемого воздуха, обусловленные патологическими процессами в небных миндалинах, предложен оригинальный диагностический метод с использованием метаболомного анализа и технологии «электронный нос», закрепленный заявкой на патент Российской Федерации на изобретение «Способ диагностики хронического тонзиллита по газовому составу выдыхаемого воздуха».

Автором выявлены изменения морфологических характеристик твердой фазы отделяемого из барабанной полости у взрослых больных, показана более высокая информативность этого исследования для диагностики холестеатомы по сравнению с анализом слюны, разработан способ диагностики холестеатомы среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом на основании биохимического и морфологического анализа региональных внешних секретов (слюны, смывов из устья слуховой трубы и барабанной полости). Способ получения биологического материала из слуховой трубы был подтвержден патентом.

Впервые представлена комплексная лабораторная оценка состояния систем врожденного и приобретенного иммунитета при бактериальном наружном диффузном отите у взрослых, позволившая выявить у них транзиторный вторичный иммунодефицит.

Впервые выполнена оценка влияния латентных инфекций на клиническое течение, состояние гемостаза и полноценность реконвалесценции в послеоперационном периоде патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей. Автором установлена корреляционная связь между наличием ВЭБ-, ЦМВ-, микоплазменной и хламидофильной инфекций и тяжестью клинической картины у детей при хронической патологии

лимфоэпителиального глоточного кольца, осложненной экссудативным средним отитом.

Значимость диссертации для науки и практики

Значимость для науки и практики представляют как теоретические аспекты изучения патологических процессов в небных миндалинах с определением газового спектра выдыхаемого воздуха при хроническом тонзиллите у взрослых для обоснования нового диагностического метода, так и практическая направленность этой части работы, заключающаяся в доказанном применении предлагаемого метода для дифференциальной диагностики компенсированной и декомпенсированной форм хронического тонзиллита.

Важным результатом работы являются доказательства нарушения транспорта холестерина из патологического очага при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой у взрослых за счет снижения способности тканевого холестерина обмениваться с холестерином плазмы, что является патогенетическим фактором, обуславливающим недоброкачественное течение заболевания. Выявление этого патологического процесса позволило предложить новый способ диагностики холестеатомы среднего уха с использованием анализа морфологических характеристик биологических жидкостей, перешедших в твердую фазу.

Безусловным положительным прецедентом является предложенный метод взятия биологического материала из слуховой трубы. Диссертант установил, что его анализ отличается большей диагностической значимостью по сравнению с анализом слюны.

Установленное участие антимикробных белков и пептидов в реакции системы врожденного иммунитета на бактериальную инфекцию и патогенетическое значение угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов крови при наружном бактериальном диффузном отите у взрослых позволяет использовать эти показатели для оценки вторичного иммунодефицита.

Установленная диссертантом патогенетическая связь между наличием ВЭБ-, ЦМВ-, микоплазменной и хламидофилезной инфекций и тяжестью

клинической картины у детей при хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца, осложненной экссудативным средним отитом, обеспечивает возможность выделять группу риска развития смешанной формы тугоухости, выявлять пациентов с повышенной аллергизацией организма, определять вид этиотропной терапии в послеоперационном периоде для обеспечения более полной реконвалесценции.

Структура и объем работы

Объем диссертационной работы – 337 страниц. Она состоит из введения, глав: обзора литературы, материалов и методов исследования. 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа качественно иллюстрирована 65 рисунками и 117 таблицами. Список литературы содержит 541 источник: из них 284 отечественных и 257 зарубежных. Глубина поиска достаточна, а доля свежих публикаций среди литературных источников достаточно высока.

В первой главе диссертации представлены сведения об этиологии и патогенезе патологии лимфоэпителиального глоточного кольца, в том числе о роли хронической персистенции герпесвирусных (ВЭБ и ЦМВ), микоплазменной и хламидофилезной инфекций. При этом выделен подраздел, посвященный проблеме операционных кровотечений при хирургических вмешательствах на миндалинах лимфоэпителиального глоточного кольца и лабораторным методам изучения состояния системы гемостаза, как весомый довод в настоящей работе для обоснованности исследования операционной травмы на гемостаз и поиска новых его показателей.

По имеющимся литературным данным обоснована актуальность изучения патогенеза холестеатомного процесса у больных хроническим гнойным средним отитом. Отмечена неизученность связи холестерина в составе холестеатомы и липидного обмена больных.

Интерес представляет точка зрения на проблему бактериального наружного диффузного отита с акцентом на нарушения систем врожденного и

приобретенного иммунитета. Отсутствие сведений о возможном формировании вторичного иммунодефицита при этой патологии действительно затрудняет правильное определение комплексного лечения, позволяющего минимизировать рецидивы и переход в хроническую форму.

Обзор литературы, несмотря на объемный и сложный материал, представлен методологически структурно, написан литературным языком, терминологически верно, с кратким заключением в конце каждого раздела, что придает тексту аргументированность.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования с изложением программы исследования. Глава свидетельствует об этапах исследования, спланированных адекватно поставленным задачам. В контексте концепции доказательной медицины применены наиболее актуальные методы статистического анализ, способные корректно интерпретировать полученные данные, и соответствующие современным требованиям к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях.

В главе 3 приведены результаты исследований, проведенных взрослым больным хроническим тонзиллитом. Выполнены клинические и иммунологические анализы. Проведено исследования иммунологической функции небных миндалин. Диссертантом сделана оценка диагностической значимости выполненных исследований.

Представлены результаты исследования газового состава выдыхаемого воздуха с помощью опытного образца анализатора «Мультисенс-5» в группах больных хроническим тонзиллитом. Сопоставлены результаты, полученные у пациентов с компенсированным и декомпенсированным хроническим тонзиллитом и у контрольной группы. Выявлены достоверные различия между группами по определенным сенсорам. Анализ характера газового спектра выдыхаемого воздуха у больных и здоровых с пониженной иммунологической функцией небных миндалин, а также его динамики в результате консервативного и оперативного лечения хронического тонзиллита позволили

автору диссертации убедительно доказать существование связи хронического воспаления небных миндалин и характеристик выдыхаемого воздуха. При этом выявлена корреляция между высокой бактериальной обсемененностью лакун небных миндалин и высоким содержанием летучих жирных кислот в выдыхаемом воздухе.

Глава 4 посвящена изучению патогенеза хронического гнойного среднего отита. Приведены результаты исследования липидного спектра крови у больных с холестеатомой среднего уха и без холестеатомного процесса. Показано достоверное снижение липопротеидов высокой плотности (α -холестерина) в группах больных независимо от наличия холестеатомы. Исследование крови было дополнено биохимическим анализом региональных секретов (слюны, смывов из слуховой трубы).

Представляют интерес результаты исследования морфологических характеристик препаратов биологических жидкостей по методу С.Н. Шатохиной. Диссертантом изучены структуры твердой фазы слюны и отделяемого из среднего уха. При этом был использован оригинальный запатентованный способ взятия биологического материала из слуховой трубы. Полученные результаты позволили убедительно продемонстрировать преимущество исследования именно этого материала для лабораторной диагностики холестеатомы по сравнению со слюной.

В главе 5, посвященной изучению патогенеза бактериального наружного диффузного отита, приведены результаты исследования бактериального пейзажа патологического очага и показателей врожденного и приобретенного иммунитета с глубоким корреляционным анализом имеющихся взаимосвязей при этой патологии. На основании изучения фагоцитарного и гуморального звеньев врожденного иммунитета диссертант делает справедливое заключение о наличии у больных вторичного иммунодефицита.

Наиболее значительными результатами, полученными автором, является выявление активного участия группы антимикробных белков и пептидов при бактериальном наружном диффузном отите. При этом определена различная

реакция этих факторов врожденного иммунитета при различной клинической картине заболевания.

На основании установленных фактов автор диссертации закономерно пришёл к выводу о нарушениях антителообразования, необходимого при воспалительном процессе. Результатами исследования Начарова П.В. установлено, что снижение неспецифической резистентности у больных бактериальным наружным диффузным отитом предшествовало заболеванию, которое усугубило ослабление гуморального, клеточного и фагоцитарного звеньев иммунного ответа.

Заслуга автора состоит в том, что ему удалось выявить новые диагностические критерии в виде повышения активности системы антимикробных белков и пептидов и понижения антителогенеза и фагоцитарной активности нейтрофилов крови по сравнению с показателями контрольной группы, свидетельствующими о специфической картине вторичного иммунодефицита при бактериальном наружном диффузном отите.

В целом глава написана последовательно, воспринимается легко и с интересом.

Шестая глава посвящена изучению патогенетического значения персистирующих герпесвирусных, микоплазменной и хламидийной инфекций при хроническом аденоидите у детей. Автором диссертации продемонстрировано негативное влияние этих латентных инфекций, как на клиническое течение заболевания, так и на развитие его осложнения – экссудативного среднего отита.

На основании корректного применения статистических методов автор предложил диагностические подходы для прогнозирования неблагоприятного течения хронического аденоидита у детей.

Заслуживает одобрения оценка функционирования цитокиновой системы в слизистой оболочке среднего уха при экссудативном среднем отите, предполагающая существование закономерностей взаимосвязей. Примечательно, что диссертантом получены доказательства об ассоциативной

связи дисбаланса цитокинов IL-4 и IFN- γ и уровня общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови.

Полученные результаты позволили диссертанту доказать практическое значение лабораторной диагностики персистирующих латентных инфекций для ведения больных в послеоперационном периоде с целью определения вида этиотропной терапии для достижения более полной реконвалесценции.

В главе 7, опираясь на полученные результаты, автор убедительно продемонстрировал недостаточность лабораторных тестов, применяемых в настоящее время для скрининговой предоперационной диагностики нарушений системы гемостаза у детей с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца. Изучение состояния системы гемостаза по время хирургических вмешательств на миндалинах показало снижение агрегационной активности тромбоцитов в результате операционной травмы.

Оценка значения персистирующей ВЭБ-, цитомегаловирусной и стрептококковой инфекций при хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца продемонстрировало их негативное влияние на систему гемостаза как в предоперационном периоде, так и во время хирургических вмешательств, что проявлялось повышением частоты операционных кровотечений.

Представлены результаты оригинального исследования важного компонента системы гемостаза – плазменного фибронектина. Диссертант рационально обосновал подход к лабораторной диагностике состояния системы гемостаза, предложив ввести в предоперационное обследование исследование агрегационной функции тромбоцитов.

В заключении представлены все результаты исследований патогенеза воспалительных заболеваний ЛОР-органов, обосновывающие эффективность использования предлагаемых новых диагностических подходов, новых показателей и новых аспектов применения известных лабораторных исследований в диагностике актуальной патологии в оториноларингологии. Важным решением вопросов контроля клинического течения заболеваний

показана важность патогенетической обоснованности выбора диагностических лабораторных методов и прогностических показателей.

Обоснованность выводов не вызывает сомнения. Представленные практические рекомендации имеют принципиальное значение для оториноларингологии, что подтверждено их внедрением.

Общая оценка диссертации

Настоящая диссертационная работа Начарова П.В. развивает современные представления о патогенезе хронической патологии лимфоэпителиального глоточного кольца, бактериального наружного диффузного отита. Работа представляет цельное самостоятельное исследование, является типичным примером научной работы по клинической патофизиологии, в которой на конкретных нозологических формах ЛОР – заболеваний, изучены новые общие и локальные механизмы развития хронического воспаления.

Работа выполнена на высоком научно-исследовательском методическом уровне, все разделы изложены четко и убедительно. Выводы аргументированы, вытекают из содержания выполненной работы, отражают поставленные задачи и сделаны на основании достаточно объемного фактического материала.

Диссертация оформлена и представлена в соответствии с действующим ГОСТ Р 7.0.11—2011. Опубликованные научные труды полностью отражают выносимые на защиту положения, которые подтверждены результатами исследований и значимы для специальностей 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.03 – болезни уха, горла и носа.

Положения и выводы диссертационной работы Начарова П.В. имеют большое значение не только для теоретической медицины, но и открывают новые направления в диагностике и патогенетической терапии болезней уха и носоглотки.

Принципиальных замечаний нет. Но вместе с тем, в порядке дискуссии т уточнения общей концепции работы хотелось получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе показано, что персистирующая латентная инфекция усугубляет степень тяжести хронического воспаления среднего уха и лимфоэпителиального глоточного кольца. Автор рекомендует проведение специфической этиотропной терапии в послеоперационном ведении больных. Какова частота встречаемости латентной инфекции и всем ли больным ЛОР – патологией необходимо определение маркеров латентной инфекции?
2. Что является причиной вторичного иммунодефицита (положение 3), выявленного у больных бактериальным наружным диффузным отитом? Изменение иммунологического статуса у больных с бактериальной инфекцией является причиной или следствием воспалительного процесса?
3. Для каких клинических форм хронического отита автор рекомендует определение цитокинового профиля в целях определения патогенетической тактики лечения больных?

Заключение

Таким образом, диссертационную работу Начарова Петра Васильевича «Патогенез общих и локальных изменений при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, их диагностическое и прогностическое значение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.03 – болезни уха, горла и носа, можно считать самостоятельной и завершённой научно-квалификационной работой, результаты которой имеют важное научно-практическое значение для патологической физиологии и оториноларингологии, содержащей новое решение проблемы – научное патогенетическое обоснование комплекса новых диагностических подходов, обеспечивающих улучшение диагностики и лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей и взрослых, актуальной для медицинской теоретической науки и клинической практики. Представленная работа по актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму материала,

достоверности методов получения и обработки данных полностью соответствует требованиям п. 9, п. 10 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, и заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.03 – болезни уха, горла и носа.

Официальный оппонент -

заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



В.И. Николаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения России
195067, Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, д. 47, пав.33, 3 этаж.
тел. 8 (812) 543-16-30
e-mail: kafedra33@mail.ru

Подпись профессора Николаева В.И.,
заведующего кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

«Заверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России



Н.В.Бакулина

19 апреля 2018 г.