

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Карпищенко Сергея Анатольевича 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 диссертации

Актуальность диссертационной работы обусловлена высокой частотой встречаемости, тенденцией к хронизации, затяжному течению и рецидивированию таких воспалительных заболеваний ЛОР-органов, как хронический тонзиллит, аденоидит, наружные и средние отиты, а также недостаточной эффективностью методов лабораторной диагностики, позволяющих оценивать течение и прогноз указанных заболеваний.

Несмотря на достижения в изучении патогенеза хронического тонзиллита и аденоидита, распространенность патологии лимфоэпителиального глоточного кольца не снижается, а диапазон лабораторных критериев при выборе тактики лечения невелик и имеет свои недостатки. Определение иммунологической функции небных миндалин в настоящее время не позволяет разграничить компенсированную и декомпенсированную форму хронического тонзиллита и преимущественно используется в оценке динамики лечения. Повышение уровня СРБ, ревмофактора и антистрептолизина-О в крови рассматривается в качестве факторов риска осложнений тонзиллита и служат показанием к оперативному лечению, однако диагностическое значение каждого из факторов невелико, и нередко решение о необходимости хирургического лечения основывается на клинических данных. Разработка и внедрение

новых лабораторных диагностических методов, позволяющих определить степень компенсации хронического тонзиллита, позволит обосновать тактику лечения и своевременно выполнять оперативные вмешательства.

Перспективным в оценке течения хронического тонзиллита является анализ газового состава выдыхаемого воздуха, изменения в котором выявлены при синуситах, аллергических ринитах и ряде других заболеваний. Учитывая анатомическое расположение небных миндалин, воспалительный характер и инфекционную этиологию хронического тонзиллита, можно ожидать изменений в спектре газообразных веществ в выдыхаемом воздухе при данной патологии.

До конца не изучена роль герпесвирусной инфекции, главным образом цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр в этиологии хронического тонзиллита и аденоидита. Дискутабельной является степень влияния лимфотропных вирусов на течения этих заболеваний, а также их значение в развитии осложнений, в частности, экссудативного среднего отита у детей. Обсуждается влияние герпесвирусов на систему гемостаза, однако роль вирусов в возникновении операционных кровотечений при хирургических вмешательствах на структурах лимфоэпителиального глоточного кольца не ясна и требует изучения.

Хронический и рецидивирующий характер бактериального наружного диффузного отита часто связывается с изменениями в иммунной системе. Актуальным представляется определение значений показателей, позволяющих не только выявить степень иммунодефицита, но и оценивать тяжесть и динамику течения этого заболевания.

Перспективным является изучение морфологических изменений структуры биологических жидкостей при различных заболеваниях. В частности, при холестеатоме среднего уха у детей выявлены определенные морфологические изменения слюны. Однако у взрослых данная методика для диагностики холестеатомы не применялась. Кроме того, интерес

представляет исследование при холестеатоме не только слюны, но и отделяемого из очага воспалительного процесса (среднего уха).

Таким образом, актуальным является изучение этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний ЛОР-органов и разработка комплекса новых методических подходов и лабораторных критериев, позволяющих повысить качество диагностики и лечения больных.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы обусловлена разработкой нового комплекса диагностических подходов, повышающих качество диагностики и лечения заболеваний ЛОР-органов.

Впервые изучен состав газообразных веществ в выдыхаемом воздухе у взрослых больных хроническим тонзиллитом и предложен новый способ дифференциальной диагностики форм этого заболевания путем метаболомного анализа выдыхаемого воздуха.

Изучены морфологические особенности твердой фазы региональных секретов у взрослых больных хроническим гнойным средним отитом методом клиновидной и краевой дегидратации. Доказана большая информативность исследования отделяемого из среднего уха в сравнении со слюной в диагностике холестеатомы.

Впервые представлены результаты комплексной лабораторно-диагностической оценки патогенетических изменений системы иммунитета у больных бактериальным наружным диффузным отитом с изучением новой группы факторов врожденного иммунитета – антимикробных белков и пептидов. Установлено, что недостаточность фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение содержания общих иммуноглобулинов, отсутствие повышения продукции острофазового белка LBP, катионного белка кателицидина LL-37 и провоспалительных цитокинов в крови являются патогенетическими признаками различного клинического течения и прогноза бактериального наружного диффузного отита.

При патологии лимфоэпителиального глоточного кольца у детей установлена взаимосвязь тяжести клинических проявлений заболевания с наличием инфекций, вызываемых вирусом Эпштейна — Барр, цитомегаловирусом, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothila pneumoniae*.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Автором выполнен комплекс исследований, позволяющих раскрыть патогенетическое значение нарушений липидного обмена при формировании холестеатомного процесса, роль изменений системы антимикробных белков и фагоцитарной активности нейтрофилов при наружном бактериальном диффузном отите, значение герпесвирусной, микоплазменной и хламидофилезной инфекции в формировании лимфопролиферативного синдрома у детей при экссудативном среднем отите.

Результаты исследования позволили повысить эффективность дифференциальной диагностики форм хронического тонзиллита по степени компенсации, что позволяет своевременно выполнять необходимые оперативные вмешательства. Предложен способ диагностики холестеатомы среднего уха на основе морфологического анализа твердой фазы биологического материала из слуховой трубы, и доказана его большая диагностическая значимость по сравнению с анализом слюны. Включение исследования функциональной активности тромбоцитов в схему предоперационного обследования и интраоперационного мониторинга детей с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца улучшает качество оценки состояния системы гемостаза, что позволяет своевременно принимать меры для предупреждения операционного кровотечения. Применение иммунологического анализа маркеров латентных инфекций у детей способствует выявлению группы риска более тяжелого клинического течения заболевания, а также позволяет оценить вероятность операционных кровотечений при хирургических вмешательствах на структурах лимфоэпителиального глоточного кольца.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы, их достоверность не вызывает сомнений. Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале – 687 больных и 97 здоровых людей, составивших группы контроля, и включает более 14000 различных лабораторных исследований. В полном объеме использован комплекс методов статистической обработки результатов исследования. Диссертационная работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины.

Структура и оценка содержания диссертации

Построение диссертации традиционное: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертация изложена на 337 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 65 рисунками и 117 таблицами. Список литературы содержит 541 источник: из них – 284 отечественных и 257 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, цель и поставленные в соответствии с ней задачи исследования, научную новизну, практическую значимость исследования и формулирует положения, выносимые на защиту, закономерно вытекающие из принципиальных направлений работы. Введение содержит сведения о публикациях по теме диссертации и внедрении результатов исследования в клиническую практику и учебный процесс.

В первой главе представлен современный научный взгляд на проблемы этиологии, патогенеза и диагностики патологии лимфоэпителиального глоточного кольца, бактериального наружного диффузного отита, экссудативного среднего отита и гнойного среднего отита с холестеатомой.

Автор обобщает имеющиеся сведения о проблеме исследования и доказывает необходимость более глубокого изучения патогенеза воспалительных процессов при заболеваниях ЛОР-органов. Освещены характеристики новых лабораторных технологий и показателей, не применявшихся ранее для изучения патогенеза указанной группы заболеваний.

Во второй главе дано описание материалов и методов исследования. Подробно изложена характеристика исследуемых групп больных и методов их обследования. Помимо оториноларингологических, клинических и специальных методов, обследование включало комплекс лабораторных исследований: клинические анализы, цитологический анализ отделяемого слизистых оболочек, биохимические анализы крови и других биологических жидкостей, иммунологические исследования (определение показателей врожденного и приобретенного иммунитета, цитокинового статуса, острофазовых белков воспаления, маркеров латентных инфекций), анализ выдыхаемого воздуха при помощи технологии «электронный нос», коагулометрические методы исследования.

В третьей главе приводятся результаты традиционного обследования взрослых больных с хроническим тонзиллитом. Дана оценка показателей клинических анализов крови и мочи, содержания в крови СРБ, ревмофактора, антистрептолизина-О, иммунологической функции небных миндалин и бактериологического исследования. Приведены результаты применения новой медицинской лабораторной технологии, заключающейся в метаболомном анализе выдыхаемого воздуха у больных хроническим тонзиллитом. На основе анализа значимости пяти резистивных полупроводниковых сенсоров, входящих в конструкцию анализатора выдыхаемого воздуха, установлены различия в спектре газообразных веществ в выдыхаемом воздухе у больных с компенсированной и декомпенсированной формой заболевания. Основываясь на изменениях

спектра выдыхаемого воздуха, произошедших после лечения больных, диссертант Начаров П.В. справедливо делает заключение о влиянии воспаления и бактериальной обсемененности небных миндалин на состав выдыхаемого воздуха и предлагает использовать данную лабораторную технологию на практике.

В четвертой главе представлены результаты лабораторных исследований, выполненных больным с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой и без холестеатомы. Проведены биохимические исследования липидного спектра крови, отделяемого из слуховой трубы и слюны. Впервые у взрослых больных применено изучение морфологической картины твердой фазы региональных внешних секретов. Результаты исследования обосновывают информативность применения данного метода для повышения эффективности диагностики холестеатомы у больных хроническим гнойным средним отитом.

В пятой главе приведены результаты комплексного иммунологического обследования систем врожденного и приобретенного иммунитета у больных бактериальным наружным диффузным отитом. Помимо традиционных показателей фагоцитарной активности нейтрофилов крови, С-реактивного белка, основных классов общих иммуноглобулинов А, М, G и E, проанализированы показатели белка, связывающего липополисахарид (LBP), являющегося маркером острофазового воспаления, а также новых факторов врожденного иммунитета (антимикробные белки и пептиды). В качестве материала для лабораторных исследований впервые использована капиллярная кровь, полученная из мочки уха, анатомически максимально приближенной к очагу воспаления. Проанализированы корреляционные взаимосвязи выраженности клинических проявлений заболевания с полученными результатами иммунологического обследования. На основании исследования иммунного статуса больных в динамике установлен

приоритетный характер иммунопатологической составляющей в развитии бактериального наружного диффузного отита.

В шестой главе представлены результаты обследования детей с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца, осложненной экссудативным средним отитом, на маркеры латентных герпесвирусных инфекций (вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус), а также микоплазменной и хламидофилезной инфекций. Проведен анализ результатов лабораторных исследований экссудата из среднего уха, а также степени влияния латентных инфекций на клиническую картину экссудативного среднего отита.

В седьмой главе описаны данные, полученные в процессе изучения влияния операционной травмы на систему гемостаза у детей при хирургических вмешательствах на структурах лимфоэпителиального глоточного кольца. Установлено, что наличие у детей маркеров скрытых герпесвирусных инфекций сопряжено с большей частотой операционных кровотечений в сравнении с детьми, не имеющих указанных маркеров по результатам иммунологического обследования. На основании полученных результатов предложено включать в схему обследования детей перед оперативным вмешательством исследование агрегационной функции тромбоцитов.

В заключении автор обобщает полученные сведения и создает целостное и взаимосвязанное представление о результатах исследования.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны. Автореферат и опубликованные по теме диссертации научные труды (29 печатных работ в периодической печати, из которых 17 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 1 учебно-методическое пособие для врачей, 1 справочник для врачей, 1 руководство по клинической лабораторной диагностике) широко и полностью отражают

представленные основные положения, выносимые на защиту. Материалы диссертации апробированы на различных научных конференциях. По теме диссертационной работы получен патент на изобретение «Способ диагностики холестеатомы среднего уха», подана заявка на изобретение «Способ диагностики хронического тонзиллита по газовому составу выдыхаемого воздуха».

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются единичные опечатки и технические недостатки, которые не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

В дискуссионном плане хотелось получить от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. Считаете ли Вы необходимым у детей с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца, сопряженной с герпесвирусной инфекцией, включать в схему обследования (помимо определения специфических антител) исследование вирусной нагрузки и интерферонового статуса при планировании лечебной тактики? Насколько, по Вашему мнению, целесообразно при подозрении на герпесвирусную инфекцию у больных с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца проводить дополнительное обследование на вирус герпеса человека 6-го типа?

2. Считаете ли Вы возможным для проведения морфологического исследования структур твердой фазы при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой получать материал путем взятия смывов барабанной полости через перфоративное отверстие в барабанной перепонке в качестве альтернативы забора материала из слуховой трубы?

Заключение

Диссертационная работа Начарова Петра Васильевича на тему «Патогенез общих и локальных изменений при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, их диагностическое и прогностическое значение»,

выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора В.Н. Цыгана и академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Ю.К. Янова и представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая фитоология. 14 01.03 – болезни уха, горла и носа, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой.

В диссертации на основании выполненных исследований автором разработаны теоретические положения о перспективности применения метаболомного анализа выдыхаемого воздуха для диагностики форм хронического тонзиллита, эффективности морфологического анализа твердой фазы региональных секретов в диагностике холестеатомы у больных хроническим гнойным средним отитом, целесообразности анализа агрегационной функции тромбоцитов и иммунологических маркеров скрытых герпесвирусных инфекций для выявления группы риска развития операционных кровотечений у детей при хирургических вмешательствах на структурах лимфоэпителиального глоточного кольца, необходимости иммунологической диагностики латентных инфекций у детей с экссудативным средним отитом и патологией лимфоэпителиального глоточного кольца. Результаты исследования вносят существенный вклад в понимание патогенеза воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Внедрение новых технологий и лабораторных методик расширяет диагностические возможности в оториноларингологии,

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований, достоверности методов получения и обработки данных, объективности и обоснованности выводов, методическому уровню удовлетворяет требованиям п 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

медицинских наук. Таким образом, диссертация Начарова Петра Васильевича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблемы, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук.

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел: 8 (812) 338-70-19, E-mail: karpischenkos@mail.ru.



Доктор медицинских наук, профессор
С.А. Карпищенко

« 05 » апреля 2018 г.

