

ОТЗЫВ

официального оппонента заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Долгих Владимира Терентьевича о научно-практической ценности диссертационной работы 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 избранной темы. Инфекционные этиологические факторы и иммунологические механизмы воспалительных заболеваний ЛОР-органов, включая хронический тонзиллит, аденоидит, наружный и средний отиты, до настоящего времени изучены недостаточно. Именно этим объясняется отсутствие соответствующих лабораторных тестов в диагностическом арсенале оториноларингологов. Кроме того, многообразие патогенетических факторов этих нозологических форм затрудняет выбор диагностических подходов, а в некоторых случаях требует разработки новых медицинских лабораторных технологий. Для каждого из этих заболеваний не определен комплекс прогностически значимых показателей. Требуется патогенетическое обоснование наиболее интегральных маркеров, а также биохимических, морфологических и иммунологических предикторов развития патологических процессов. С учетом этого, попытка Начарова Петра Васильевича изучить ведущие патогенетические факторы воспалительных заболеваний ЛОР-органов, определить тяжесть воспалительного процесса, выявить нарушения иммунной системы и оценить возможность прогнозировать течение и эффективность проводимой терапии актуальной патологии ЛОР-органов у детей и взрослых представляется актуальной и заслуживает всяческого одобрения. Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Сакт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации в лабораторно-диагностическом отделе при научном консультировании заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук профессора В.Н. Цыгана и академика РАН доктора медицинских наук профессора Ю.К. Янова.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Четко сформулированная цель, предусматривающая изучение этиологических и патогенетических факторов воспалительных заболеваний ЛОР-органов и разработку комплекса новых лабораторных диагностических способов, повышающих качество диагностики и лечения пациентов, определила и перечень поэтапно решаемых задач исследования с различной степенью разработанности в разных областях науки.

Научная новизна диссертационного исследования определяется проверкой гипотезы о существовании характерного спектра летучих веществ в выдыхаемом воздухе у больных хроническим тонзиллитом, изменении липидного обмена при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой, формировании вторичного иммунодефицита при бактериальном наружном диффузном отите у взрослых, влиянии латентных инфекций на тяжесть клинического течения и осложнения хронического аденоидита у детей, воздействии операционной травмы и герпесвирусных инфекций на систему гемостаза у детей с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца. Изучение именно этих аспектов позволяют констатировать высокую научную ценность проведенного исследования.

Диссертантом разработан и клинически апробирован новый алгоритм диагностики заболеваний ЛОР-органов, направленный на обоснование выбора адекватных лабораторных методов с учетом этиологических и патогенетических факторов. Степень обоснованности научных положений диссертационной работы базируется на достаточном объеме проанализированного фактического материала с выделением приоритетных концепций, что можно считать приоритетным шагом в патологической физиологии. Часть выдвигаемых положений защищена заявкой или патентом на изобретение.

Объектом исследования послужили 687 больных с патологией ЛОР-органов: хроническим тонзиллитом, хроническим гнойным средним отитом, наружным бактериальным диффузным отитом, экссудативным средним отитом на фоне хронического лимфопролиферативного синдрома, хроническим аденоидитом. Для оценки репрезентативности исследователь подробно описал способ формирования выборки, используя критерии включения и исключения.

Достоинством диссертанта является планирование им четкой структуры исследования, адекватной поставленным задачам, что способствовало сведению к минимуму систематических и случайных ошибок и соблюдению таких этических принципов как: информированность, оправданность взятия биологических материалов для лабораторных анализов, эффективное расходование ресурсов и времени, публикация выверенных результатов. Стратифицированная и кластерная рандомизация гарантировала получение сопоставимых групп по основным характеристикам: диагнозу, возрасту, клинической картине заболевания.

Диссертант использовал объективные методы определения и стандартного представления данных. Применение статистического анализа полученных данных, основанного на использовании пакета прикладных программ, позволяет считать выводы обоснованными. Методология исследования отвечает повышенным требованиям, соответствующим развитию концепции и практики доказательной медицины.

Важнейшим итогом выполненной работы явилось открытие автором неизвестных ранее специфических метаболомных характеристик выдыхаемого воздуха у больных хроническим тонзиллитом, отличий липидного обмена у больных хроническим гнойным средним отитом, осложненным холестеатомой, лабораторных признаков вторичного иммунодефицита при бактериальном наружном диффузном отите, влияния латентных инфекций на тяжесть течения аденоидита и развития на его фоне экссудативного среднего отита, а также влияния операционной травмы и герпесвирусных инфекций на систему гемостаза у больных хроническим тонзиллитом и аденоидитом. На основе этих результатов автором разработаны способы лабораторной диагностики хронического тонзиллита и холестеатомы среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом.

Результаты работы многократно обсуждались с положительной оценкой на научных конференциях, симпозиумах и съездах. Они широко представлены в научной литературе: 29 печатных работ, из которых 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. Научная новизна

результатов исследования защищена заявкой на изобретение «Способ диагностики хронического тонзиллита по газовому составу выдыхаемого воздуха» и патентом Российской Федерации на изобретения.

Могу констатировать, что результаты работы Начарова П.В. вносят существенный вклад в развитие современной медицины, патологической физиологии и оториноларингологии.

Структура, объем диссертации, оценка содержания и ее завершенность в целом. Диссертация изложена на 337 машинописных страницах и построена в традиционном стиле. Она состоит из введения, семи глав (обзор литературы; материалы и методы исследования; метаболомный анализ выдыхаемого воздуха у больных хроническим тонзиллитом; характеристику липидного обмена и морфологической картины структур твердой фазы биологических жидкостей у больных хроническим гнойным средним отитом; патофизиологические изменения системы иммунитета при бактериальном наружном диффузном отите; влияние латентных инфекций на хроническую патологию лимфоэпителиального глоточного кольца у детей, осложненной развитием экссудативного среднего отита; влияние операционной травмы и латентных инфекций на систему гемостаза у детей с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована наглядными 117 таблицами и 65 рисунками. Список литературы включает 542 источника, из них 275 - зарубежных авторов, с достаточной глубиной поиска и новизной информации.

Во введении четко изложены актуальность темы исследования со степенью ее разработанности; цель и задачи; новизна полученных результатов; теоретическая и практическая значимость; положения, вносимые на защиту; степень достоверности и апробация работы с указанием внедрения результатов исследования в практику.

Обзор литературы знакомит с подробным описанием имеющихся знаний по изучаемой проблеме и отражает конкретную информацию об этиологических и патогенетических факторах воспалительных заболеваний ЛОР-органов, а также их неизученных аспектах, которая представлена автором целенаправленно, с

формулировкой в конце каждого раздела краткого резюме, обосновывающего актуальность проблемы.

Во второй главе «Материалы и методы» содержится программа исследования. Методические подходы в совокупности со всесторонним статистическим анализом позволяют решать поставленные задачи.

Третья глава содержит результаты лабораторного обследования взрослых больных хроническим тонзиллитом с использованием клинических, гематологических, иммунологических и бактериологических методов, а также исследования иммунологии небных миндалин. Анализ полученных результатов убедительно оказал отсутствие специфичности этих методов при хроническом тонзиллите. Следующий раздел третьей главы посвящен оригинальному исследованию – метаболомному анализу выдыхаемого воздуха у больных хроническим тонзиллитом. Применение анализатора, основанного на технологии «электронный нос», позволило диссертанту изучить спектр нескольких групп летучих веществ в выдыхаемом воздухе у больных и здоровых. Анализ и систематизация полученных результатов показали достоверные отличия характеристик выдыхаемого воздуха у больных хроническим тонзиллитом в сравнении со здоровыми людьми, а также при компенсированной и некомпенсированной форме хронического тонзиллита.

Сопоставление результатов метаболомного анализа выдыхаемого воздуха с результатами микробиологических исследований показало ассоциативную связь бактериальной обсемененности лакун небных миндалин и содержания летучих жирных кислот в выдыхаемом воздухе. Контрольные исследования, проведенные после консервативного и оперативного лечения больных хроническим тонзиллитом, позволили диссертанту утверждать, что специфический спектр летучих веществ в выдыхаемом воздухе у больных хроническим тонзиллитом обусловлен воспалительным процессом в тканях небных миндалин и метаболизмом бактерий, вегетирующих в лакунах небных миндалин.

Четвертая глава описывает результаты исследования липидного обмена у больных хроническим гнойным средним отитом. При биохимическом исследовании сыворотки крови выявлено снижение липопротеинов высокой плотности (α -

холестерина) в группах больных независимо от наличия холестеатомы. Биохимический анализ слюны и смывов из слуховой трубы, взятых после транстимпанального нагнетания воздуха, выявил снижение концентрации холестерина у больных с холестеатомой по сравнению с больными с мезотимпанитом и здоровыми людьми.

Заслуживает внимание использованный автором метод исследования морфологической структуры твердой фазы биологических жидкостей – слюны и смывов из слуховой трубы. Установлено присутствие в препаратах маркера застойных явлений (трехлучевые трещины в периферической зоне) и пластинчатого морфотипа. Результаты проведенной работы позволяют диссертанту констатировать, что исследование региональных внешних секретов является важным дополнительным методом диагностики холестеатомы среднего уха, расширяющим число неинвазивных диагностических приемов.

В пятой главе содержатся результаты исследования параметров врожденного и приобретенного иммунитета у больных бактериальным наружным диффузным отитом с определением в крови антимикробных белков и пептидов. Характерно, что сравнительный анализ широкого спектра иммунологических показателей проводится с учетом закономерностей онтогенеза иммунной системы, клинической картины и тяжести заболевания. Корреляционный анализ параметров иммунологической реактивности организма и инфекционного процесса демонстрирует тесную их взаимосвязь и взаимное влияние.

В шестой главе представлены результаты о влиянии герпесвирусных, микоплазменной и хламидийной инфекций на тяжесть течения аденоидита и развития на его фоне экссудативного среднего отита. Использование иммунологических маркеров позволило выявить более высокую частоту гипертрофии небных миндалин в группе с наличием маркеров герпесвирусных инфекций. У детей со смешанной формой тугоухости маркеры скрытых инфекций, а также признаки активной ЦМВ-инфекции выявлялись достоверно чаще, чем в группе с кондуктивной тугоухостью. Изучение связи латентных инфекций и аллергических процессов позволило установить, что в группе с маркерами четырех латентных инфекций выявлены более частые симптомы пищевой аллергии, а также частые сочетания пищевой и/или

лекарственной и/или бытовой аллергии и случаи атопического дерматита, сопровождающиеся характерными результатами микроскопии окрашенных микропрепаратов отделяемого из полости носа, клинического анализа крови и определения в крови общего IgE. Эти новые научные факты послужили диссертанту основанием для заключения о негативном влиянии латентных инфекций на клиническое течение аденоидита и риск развития осложнений.

Несомненной удачей диссертационного исследования стало выявление дисбаланса IL-4 и IFN- γ в полости среднего уха, выявленное впервые у больных экссудативным отитом с признаками аллергизации, что свидетельствует об аллергическом компоненте хронического воспаления слизистой оболочки барабанной полости. Выявление низкой частоты нормализации тубарной и слуховой функций в послеоперационном периоде у детей с латентно протекающими инфекциями и проведения курса этиотропной терапии способствовали значительному ускорению темпов реконвалесценции.

Седьмая глава содержит результаты исследования системы гемостаза у детей с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца. Диссертант установил, что используемые в настоящее время скрининговые методы оценки системы гемостаза не позволяют избегать кровотечений во время операций на миндалинах. Кроме того, диссертантом выявлено влияние операционной травмы на систему гемостаза в виде нарушения адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и снижения в крови содержания фибронектина.

Важное научно-практическое значение имеет еще один научный факт, установленный диссертантом – оказалось что у больных при наличии герпетической инфекции наблюдается более высокая частота операционных кровотечений и нарушений агрегационной функции тромбоцитов. Эти данные позволили автору рекомендовать пополнить перечень предоперационных исследований определением маркеров герпесвирусных инфекций и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

В заключении приводится сопоставление полученных фактов, их анализ и сравнение с имеющимися литературными данными. Содержание и структура изложения материала диссертации позволяет говорить о достаточной

подготовленности и необходимой теоретической и практической базе диссертанта Начарова П.В. и его компетенции в заявленной специальности, что характеризует его как зрелого исследователя. Десять выводов и 6 практических рекомендаций сформулированы логично и четко и вытекают из результатов диссертационного исследования.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки. Диссертационное исследование П.В. Начарова имеет отчетливо выраженную практическую значимость. Автором предложен новый метод диагностики и контроля лечения хронического тонзиллита у взрослых с использованием метаболомного анализа выдыхаемого воздуха. Этот метод оказался высоко эффективным в дифференциальной диагностике для констатации декомпенсации небных миндалин (заявка на изобретение «Способ диагностики хронического тонзиллита по газовому составу выдыхаемого воздуха»). Включение в схему обследования взрослых больных хроническим гнойным средним отитом предложенного способа диагностики холестеатомы среднего уха улучшило качество диагностики (патент на изобретение RUS 2315302 14.03.2006).

Применение критериев оценки степени выраженности вторичного иммунодефицита при бактериальном наружном диффузном отите позволило патогенетически обосновать необходимость назначения пациентам иммунокорригирующих препаратов.

Включение в схему обследования детей с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца определение иммунологических маркеров латентных инфекций позволяет сформировать группы риска неблагоприятного развития патологического процесса, возникновения операционных кровотечений и неполной реконвалесценции в послеоперационном периоде.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Полученные результаты и сформулированные выводы имеют научно-практическую значимость для патологической физиологии и оториноларингологии. Они могут быть использованы в программе последипломной подготовки врачей-оториноларингологов в аспекте новых подходов к диагностике болезней ЛОР-

органов, а также в лечебно-профилактических учреждениях оториноларингологического профиля системы здравоохранения России

В ходе рецензирования работы возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. Имеется ли новая, более усовершенствованная модель анализатора выдыхаемого воздуха, который автор использовал в работе?

2. По какому критерию автор выбрал только четыре представителя из большой группы антимикробных белков и пептидов при обследовании больных бактериальным наружным диффузным отитом?

3. Насколько чувствителен и специфичен морфологический анализ твердой фазы отделяемого из барабанной полости, чтобы можно было его использовать для диагностики холестеатомы?

4. Каковы важнейшие патогенетические факторы, вызывающие вторичный иммунодефицит у больных бактериальным наружным диффузным отитом, и могут ли они формировать «прочные круги» патогенеза этого заболевания?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней». Диссертационная работа Начарова Петра Васильевича на тему «Патогенез общих и локальных изменений при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, их диагностическое и прогностическое значение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.03 – болезни уха, горла и носа, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований разработаны принципиально новые теоретические положения о существовании специфического спектра летучих веществ в выдыхаемом воздухе у больных хроническим тонзиллитом, о формировании вторичного иммунодефицита при бактериальном наружном диффузном отите у взрослых, об изменении морфологических характеристик твердой фазы региональных секретов у взрослых больных хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой, о негативном влиянии латентных герпесвирусных (ВЭБ и ЦМВ) инфекций на систему гемостаза у детей с хроническим аденоидитом и/или хроническим тонзиллитом, проявляющемся операционными кровотечениями, о воздействии персистирующей микоплазменной,

хламидофилезной и герпесвирусной инфекций на реконвалесценцию в послеоперационном периоде детей с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца, осложненной экссудативным средним отитом, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение, изложены новые научно обоснованные механизмы патогенеза воспалительных заболеваний ЛОР-органов, разработаны медико-технологические решения, направленные на повышение эффективности диагностики в оториноларингологии, внедрение которых вносит значительный медико-социальный вклад в развитие страны.

Рецензируемая работа, обладая внутренним единством по актуальности, по научной новизне, практической значимости, объему материала, достоверности методов получения и обработки данных полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации к работам, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и соответствует требованиям п.9, п. 10, раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, и ее автор Начаров Петр Васильевич заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.03 – болезни уха, горла и носа.

5 февраля 2018 г.

Заслуженный деятель науки, профессор  В.Т. Долгих

Долгих Владимир Терентьевич, доктор медицинских наук (шифр научной специальности 14.03.03 – патологическая физиология), профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина, дом 12; тел.: 8-3812-23-63-78. E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Подпись В.Т. «Заверяю»,
Начальник Управления кадрами



Ю.Н. Терещенко