

В І Д З И В

офіційного опонента, доктора медичних наук,

професора, завідувача кафедри оториноларингології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова Кіщука Василя Васильовича, на дисертаційну роботу Ісмагілова Ельдара Рафаїловича на тему: «Підвищення ефективності ендоназального хірургічного лікування пацієнтів з назальною ліквореєю», яка виконана в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», і подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.19 – оториноларингологія.

Актуальність теми

Назальна лікворея відноситься до важких суміжних патологій, вирізняється складністю етіології, представляє суттєві труднощі в лікуванні та є актуальною проблемою як для оториноларингологів, так і для нейрохірургів. Для діагностики та лікування захворювання в останні десятиріччя використовується ендоназальна ендоскопічна хірургія. Використання ендоскопічної техніки дозволяє оглянути та провести маніпуляцію у будь-якій ділянці порожнини носа та приноскових синусів. Також можливо виконувати маніпуляції в порожнині черепа під контролем ендоскопа, що є менш травматичним у порівнянні з транскраніальним доступом. Важливим є використання оптимальної методики по закриттю лікворної нориці. Сьогодні не існує єдиної лікувальної тактики, і не визначені покази до використання будь якого трансплантату при пластиці лікворної нориці. Існуючі методи пластики не можуть гарантувати стовідсоткове її герметичне закриття. Рецидиви назальної ліквореї після хірургічного лікування становлять за даними різних авторів від 15% до 30%.

Дане наукове дослідження спрямоване на підвищення ефективності лікування пацієнтів з дефектами основи черепа, які супроводжуються назальною ліквореєю, шляхом удосконалення методики закриття кісткового дефекту при

ендоскопічному ендоназальному доступі, а також вивчення в експерименті особливостей застосування для пластики кісткового дефекту сучасного біокерамічного матеріалу у гелієвій формі, оцінка можливості його застосування для краніопластики .

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування назальної ліквореї.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження, виконані у роботі відповідають темі НДР ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» «Вивчення репаративних процесів в кістковій та хрящовій тканинах при застосуванні нових композицій наноструктурованих матеріалів для імплантації при пластичних операціях в отоларингології в експерименті» (№ державної реєстрації 0115U002826) та «Вивчити особливості репаративного остео- та хондрогенезу при застосуванні біосумісних композицій з використанням тривимірних каркасів для імплантації при пластичних операціях в отоларингології» (№ державної реєстрації 0118U000196).

Також робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»- «Дослідити ефективність методів пластики післяопераційних дефектів дна передньої та середньої черепної ямки та визначити оптимальні варіанти пластики у хворих із доброякісними та злоякісними пухлинами передньої та середньої черепних ямок» (№ державної реєстрації 0116U007021).

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація Ісмагілова Е.Р. на тему: «Підвищення ефективності ендоназального хірургічного лікування пацієнтів з назальною ліквореєю» ґрунтується на достовірному і статистично достатньому матеріалі – результатах обстеження, лікування та післяопераційного спостереження 90 хворих на

назальну лікворею. В експерименті на лабораторних тваринах досліджена біологічна дія гелю гідроксиапатиту кальцію (ГАП гелю) при застосуванні його разом з аутофасцією та аутокісткою при закритті лікворної фістули, показані переваги застосування аутофрагментів фасції та кістки разом з ГАП гелем після модифікації шляхом використання композиції хітозану, з додаванням колагену, хондроїтину, бета- гліцерофосфату та ербісолу, що сприяє підвищенню щільності та міцності закриття дефекту, прискоренню регенерації кісткової тканини, що підвищує ефективність лікування ліквореї та профілактує рецидиви.

Дисертантом зібрано клінічний матеріал, виконано клінічне обстеження хворих, інструментальне дослідження та хірургічне лікування. При проведенні експериментальних робіт автор самостійно оперував тварин, брав участь в морфологічному дослідженні препаратів, провів статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз, сформував основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на прилюдний захист.

Використані в дисертації методи дослідження відповідають поставленим завданням, вони є сучасними та високо інформативними. Для аналізу та обробки застосовані сучасні статистичні методи, що визначають достовірність отриманих результатів. Наукові положення дисертаційної праці, висновки і практичні рекомендації логічно походять з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, вони обґрунтовані, містять нові наукові та практичні узагальнення та відповідають поставленим дисертантом меті і задачам дослідження.

Достовірність і новизна отриманих результатів.

Результати дисертаційної роботи доповнюють дані, щодо перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів після хірургічного втручання з приводу назальної ліквореї. Дисертант запропонував методику пластики лікворної нориці з розмірами кісткового дефекту менше 0,6 см з використанням аутожирової тканини в два шари, яка дозволяє у 4 рази знизити ризик рецидиву ліквореї. Застосування запропонованого метода суттєво покращує функціональні результати у порівнянні з традиційним методом, дозволяє зберегти всі

внутрішньоносові структури і архітекtonіку порожнини носа, тим самим достовірно знизити кількість пацієнтів з наявністю порушення нюху, транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа в порівнянні з методикою використання клаптя слизової оболонки з порожнини носа ($p < 0,05$). Запропонована методика використання аутокістки з фрагментом широкої фасції стегна при розмірі дефекту основи черепа більше 0,6 см. Розроблений спосіб пластики дозволяє більш ефективно використовувати аутокістку з фрагментом широкої фасції стегна, що достовірно знижує ризик виникнення рецидиву ліквореї у порівнянні з пластикою без аутокістки. ($p < 0,05$).

Достовірно не впливає на стан слизової оболонки порожнини носа, функцію нюху, і стану носового дихання в порівнянні з загальноприйнятими методиками пластики.

В експерименті на лабораторних тваринах:

- виявлено залежність відновлення кісткової тканини в зоні дефекту від щільності прилягання введеного імплантату до кістки; превалювання фіброзної тканини при їх порушенні;

- показано переваги використання при реконструкції дефектів в кістках черепа аутофрагментів та кістки фасції разом з ГАП гелем після використання модифікаторів, що забезпечує структурно підтримуючу, трофічну та стимулюючу функції, значно покращує мікрооточення аутотрансплантатів фасції та кістки, сприяє підвищенню щільності та міцності закриття дефекту, прискоренню процесів регенерації кісткової тканини.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Дисертаційна робота Ісмагілова Ельдара Рафаїловича виконана на високому методичному рівні, має за основу достатній обсяг фактичного матеріалу.

За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових робіт, із них 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах МОН України, 1 в іноземному виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз; 5 тез з'їздів, конгресів

та конференцій, 3 патенти України на корисну модель. Публікації відповідають вимогам ДАК МОН України та повною мірою відображають матеріал дисертації.

Зміст автореферату та основних положень дисертації ідентичні.

Оформлення дисертації та її структура.

Зміст, структура і оформлення дисертації відповідають встановленим вимогам.

Дисертацію викладено українською мовою на 168 сторінках машинописного тексту. Написана за традиційним планом і із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (189 вітчизняних та іноземних авторів). Роботу ілюстровано 52 таблицями і 26 рисунками. Розділи викладені послідовно, написані грамотно українською мовою, легко читаються та сприймаються.

Вступ відповідає встановленим вимогам, включає актуальність теми, мету, задачі, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну, практичну значимість отриманих результатів. Чітко визначено актуальність піднятої проблеми, що базується на численних літературних посиланнях.

1 розділ «Огляд літератури» складається з 5 підрозділів. Автором наведені ґрунтовні відомості стосовно етіології та патогенезу назальної ліквореї, та різноманітної методики лікування. Літературні дані викладені та проаналізовані з позицій завдань дослідження, сучасних підходів до діагностики та лікування.

Аналізуючи дані літератури, автор робить висновок, що при широкому різноманітті ендоназальних методик пластики лікворної фістули мало уваги приділяється вивченню стану слизової оболонки порожнини носа. Залишається відкритим питання що до зниження частоти рецидивів назальної ліквореї після хірургічного лікування та підбору оптимального виду трансплантатів для пластики лікворної фістули в залежності від розмірів кісткового дефекту. Вивчення стану слизової оболонки порожнини носа до та після хірургічного втручання дає можливість зрозуміти його вплив на перебіг хвороби. Таким чином,

вплив ендоскопічних ендоназальних методів пластики лікворної фістули на порожнину носа та її фізіологічні властивості являється досить цікавим і перспективним напрямком у вивченні та прогнозуванні перебігу післяопераційного періоду таких пацієнтів, а також дозволить визначити причини рецидиву захворювання, що допоможе у профілактиці.

У 2 розділі «матеріали та методи досліджень» автором дана загальна характеристика обстежених пацієнтів. Матеріали, представлені в роботі, були отримані при обстеженні та лікуванні 90 хворих із назальною ліквореєю, які лікувалися на базі відділу запальних захворювань ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» та ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Комплекс обстежень включав в себе збір скарг, анамнезу захворювання, визначення індексу маси тіла, об'єктивне оториноларингологічне обстеження, ендоскопічне дослідження порожнини носа, ольфактометрію, дослідження транспортної активності миготливого епітелію слизової оболонки порожнини носа, стан носового дихання. Проведення комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії. Лабораторна діагностика включала в себе: кількісне дослідження вмісту глюкози у рідині, яка витікає з порожнини носа. Експериментальні дослідження проведено на 56 статевозрілих нелінійних щурах обох статей віком 3-6 місяців, масою 190-275 г, розведення віварію ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Тварин утримували у віварії в стандартних клітках та забезпечували необхідний харчовий раціон. Всі експериментальні роботи проводились з дотриманням заходів забезпечення бережливого та гуманного поводження з тваринами у відповідності до установ Конвенції Ради Європи про положення біомедицини та відповідних Законів України, а також за узгодженням з комітетом медичної етики ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Достатньо повно обґрунтовані теоретичні засади, на яких було обрано кожний з клінічних та інструментальних методів дослідження.

Всі застосовані методи дослідження є сучасними та інформативними для вирішення поставлених в роботі завдань, відповідають сучасним вимогам.

Кількість одиниць дослідження достатня для отримання коректних, статистично достовірних результатів.

У 3 розділі автором детально представлені результати аналізу скарг, клінічного огляду та ендоскопічного обстеження порожнини носа хворих з назальною ліквореєю. За результатами визначено, що назальна лікворея зустрічається частіше у жінок, ніж у чоловіків. Переважна кількість пацієнтів 75,55% були у віці від 40 до 60 років.

Була проаналізована залежність частоти виникнення менінгіту/менінгоенцефаліту від тривалості ліквореї. При статистичній обробці результатів з використанням, точного тесту Фішера, $p < 0.0001$ (Fisher`s exact test), виявлено пряму залежність між тривалістю ліквореї і менінгіту в анамнезі.

У 78 (86,66%) пацієнтів – індекс маси тіла (ІМТ) був понад 25 кг/м². У 35 (38,88%) пацієнтів зустрічалася надлишкова маса тіла 35 (38,88%) і ожиріння І ступеня 35 (38,88%). Тільки в 11,11% випадків ІМТ відповідав нормі. Отже, надлишкова маса тіла є одним із факторів ризику виникнення назальної ліквореї.

При використанні мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) лікворна фістула була визначена в 53,57% випадків. При проведенні магнітно-резонансної цистернографії (МРЦГ) - неінвазивної методики, локалізація фістули була встановлена у всіх випадках. Таким чином, при лабораторно поставленому діагнозі назальної ліквореї для виявлення фістулотопіки, МРЦГ є оптимальним діагностичним методом підтвердження або уточнення топіки разом з проведенням МСКТ.

Після проведення комплексного обстеження, 90 пацієнтів були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи (46 осіб) були включені пацієнти, у яких розміри кісткового дефекту за даними радіологічних методів діагностики не перевищували 0,6 см; до 2-ї групи увійшло 44 пацієнта з розмірами кісткового дефекту за даними радіологічних методів діагностики більше 0,6 см.

Пацієнти, що увійшли до 1-ї групи, були розподілені на 2 підгрупи в залежності від використаної нами методики пластики. Підгрупу 1А склали 20 пацієнтів, яким було виконано пластику аутожировою тканиною за запропонованою нами методикою (патент № 132428 від 25.02.2019). До підгрупи 1Б було включено 26 пацієнтів, яким пластика дефекту основи черепа виконувалась за загальноприйнятою методикою «overlay» з використанням клаптя слизової оболонки з порожнини носа на живильній судинній ніжці. Пацієнти, що увійшли до 2-ї групи, були розподілені на 2 підгрупи в залежності від використаної нами методики пластики. До підгрупи 2А (група порівняння) увійшов 21 пацієнт, яким пластику лікворної фістули було виконано з використанням фрагменту широкої фасції стегна і подальшим додатковим закриттям з боку порожнини носа назо-септальним клаптем.

До підгрупи 2Б (група дослідження) увійшло 23 пацієнта, яким пластику лікворної фістули було виконано за запропонованою нами методикою (патент № 7795 від 20.01.2020) фрагментом аутокістки і назо-септальним клаптем з використанням фрагменту широкої фасції стегна.

У 4 розділі детально описані суб'єктивні скарги та об'єктивний стан слизової оболонки порожнини носа протягом раннього та віддаленого післяопераційних періодів в обох групах пацієнтів. Ефективність запропонованої методики пластики лікворної фістули порівнювалась з загальноприйнятими методиками пластики (використання клаптя слизової оболонки з порожнини носа) через 1 міс., 3 міс., та 6 місяців після хірургічного втручання (пацієнти підгруп 1А та 1Б), з проведенням ольфактометрії, визначенням транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа, ендоскопічним дослідженням порожнини носа та оцінкою стану слизової оболонки за шкалою Lund-Kennedy, наявністю рецидиву ліквореї.

При аналізі наведених даних виявлено, що порушення нюху зазначалося у достовірно меншій кількості пацієнтів в підгрупі 1А - 2 (10,52%) в порівнянні з підгрупою 1Б - 6 (28,57%) ($p < 0,05$). Транспортна функція миготливого епітелію в підгрупі 1А - 1 (5,27%) достовірно менше порушилася в порівнянні з підгрупою

1Б - 7 (33,33%). ($p < 0,05$). Погіршення стану функції слизової оболонки порожнини носа після хірургічного лікування відзначалося у достовірно меншій кількості пацієнтів в підгрупі 1А в порівнянні з підгрупою 1Б. Рецидив в підгрупі 1А відзначався у 1 (5,00%) пацієнта, а в підгрупі 1Б у 5 (19,23%). Таким чином застосування запропонованого нами способу пластики лікворної фістули забезпечує надійне закриття лікворної фістули в порівнянні з методикою використання клаптя слизової оболонки з порожнини носа.

При оцінці ефективності хірургічного лікування в усі терміни спостереження, відзначається, що в підгрупі 2А зазначалося 6 (28,57%) пацієнтів з рецидивом ліквореї. А в підгрупі 2Б - 1 (4,34%) пацієнт, що достовірно менше ($p < 0,05$).

У **5 розділі** приведені дані експериментальних досліджень. Проведено порівняння кількісних досліджень показника товщини шару новоутвореної кістки в досліджуваних групах. Отримані дані свідчать, що через 2 тижні та 1,5 міс має місце характерний розвиток репаративних процесів з появою новоутвореної кісткової тканини, однак товщина шару такої кістки достовірно ($p < 0,05$) відрізнялася як в обох дослідних групах, так і в порівнянні з контролем. Найбільш виражене та статистично достовірне збільшення товщини новоутвореної кісткової тканини спостерігалось в II дослідній групі при застосуванні аутофрагментів широкої фасції м'яза стегна і великої гомілкової кістки та ГАП гелю після модифікації хітозаном, колагеном, хондроїтином з додаванням бета-гліцерофосфату та ербісолу. При цьому товщина новоутвореної кістки через 2 тижні на 20% більше товщини в контрольній групі та через 1,5 місяців - на 70% від К2. В той же час при порівнянні показників II групи дані показники відповідно в 2 рази перевищують такі в контрольній групі як через 2 тижні, так і через 1,5 місяці.

Виявлені факти переконливо свідчать про виражену стимулюючу дію використаного комплексу імплантаційного матеріалу на загоєння дефектів кісток черепа та найбільшу ефективність відновних процесів при застосуванні

аутофрагментів широкої фасції м'яза стегна і великої гомілкової кістки та ГАП гелю після модифікації.

Отримані дані експериментальних досліджень вказують на те, що введення трансплантатів аутокістки і фасції з додаванням ГАП гелю в зону дефекту кісток склепіння черепа ініціює розвиток регенеративних процесів та загоєння пошкодження через 3-3,5 міс, хоча і без повного відновлення пластинчастої архітекτονіки кістки.

Автором дисертаційної праці наведені основні аргументи, які показують, що запропоновані методики пластики лікворної нориці в залежності від розмірів дефекту є ефективними. Схвальним є порівняння результатів отриманих автором, з результатами, опублікованими у сучасній науковій літературі.

Висновки логічні, достатньо обґрунтовані, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, відображають суть проведеної роботи.

Практичні рекомендації лаконічні, конкретні, клінічно обґрунтовані та відповідають запитам практичної оториноларингології. Матеріали дисертаційного дослідження можуть бути використані в оториноларингологічних та нейрохірургічних відділеннях для хірургічного лікування пацієнтів з назальною ліквореєю.

Роботу написано грамотно науковою мовою, що свідчить про високу ерудицію автора. Отримані результати обґрунтовані, виважені, вільно сприймаються.

Дисертаційна робота відповідає встановленим вимогам, проте, є ряд зауважень, що не носять принципового характеру, та дискусійних питань до дисертанта.

Зауваження.

1. В дисертаційній праці зустрічаються граматичні та стилістичні помилки, невдалі вирази.
2. **Запитання.**
 1. За якою методикою і як ви використовували модифікатори регенерації кісткової

тканини.

2. У 1А підгрупі ви використовували аутожирову тканину в два шари з використанням гідрогелевого клею. На вашу думку чи взаємодіє жирова тканина з клеєм і як?

3. Чи застосовували для лікування хворих з назальною ліквореєю в післяопераційному періоді люмбальну пункцію, люмбальний дренаж, спеціальний режим, медикаментозне лікування? Які саме?

4. Де в медицині вже застосовувались ГАП гель і хітозан? Які були результати?

5. Які переваги використання ГАП гелю в порівнянні з препаратом “Сінтекістка”.

Вищезгадані зауваження та запитання не є принциповими та не знижують значення проведеної автором наукової роботи, а носять рекомендаційний характер.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Ісмагілова Ельдара Рафаїловича на тему: «Підвищення ефективності ендоназального хірургічного лікування пацієнтів з назальною ліквореєю» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані дані щодо підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з назальною ліквореєю.

Представлені в дисертаційній роботі дані вирішують конкретну наукову задачу: підвищення ефективності лікування пацієнтів з дефектами основи черепа, які супроводжуються назальною ліквореєю, шляхом удосконалення методики пластики кісткового дефекту при використанні ендоскопічного ендоназального доступу. Актуальність теми роботи, високий якісний рівень досліджень, наукова новизна отриманих результатів, їх практична цінність дозволяють вважати, що дисертаційна робота Ісмагілова Ельдара Рафаїловича відповідає вимогам ДАК МОН України, що висуваються на здобуття наукового ступеня кандидата наук п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» – затверджено постановою

Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор, Ісмагілов Ельдар Рафаїлович, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри

оториноларингології

Вінницького національного

медичного університету

ім. М. І. Пирогова

доктор медичних наук,

професор, заслужений лікар

України

Кіщук В. В.