

## ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Сребняк Илоны Анатольевны

«Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих із передхолестеатомними станами та холестеатомою скроневої кістки»,

представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология.

### Актуальность темы диссертации, ее связь с планами соответствующей научной области

Актуальность выбранной темы объясняется большим количеством пациентов с хроническими гнойными средними отитами и холестеатомой, несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении на современном этапе. Этиология и патогенез холестеатомы окончательно не изучены, к тому же не существует единого мнения в отношении причин разрушения подлежащей холестеатоме костной ткани в пределах височной кости. Не до конца изученными остаются вопросы, касающиеся предхолестеатомных состояний – ретракционных карманов, которые на определенных стадиях экссудативного отита могут приводить к возникновению холестеатомы. Вопросы изучения энзиматической активности в ретракционных карманах, которые также приводят к деструкции подлежащей кости на стадии их фиксации, в современной литературе не освещены. Причины возникновения резидуальной холестеатомы, после якобы полной санации среднего уха на этапе удаления холестеатомы, в отдельных случаях сложно объяснить и, несмотря на значительный прогресс в отиатрии, часто возникновение таких форм остается достаточно высокой. Недостаточно изучены вопросы диагностики

холестеатомы в отдаленном послеоперационном периоде. На дооперационном этапе использование только лишь компьютерной томографии височной кости не позволяет установить точный диагноз холестеатомного процесса, а указывает лишь на наличие патологического мягкотканного компонента, который может соответствовать жидкости, грануляциям, холестеатоме, адгезивным процессам, мягкотканым опухолям. Хотя, при проведении корреляции с определенными клиническими данными, данными отомикроскопии и анамнеза заболевания, можно предположить наличие холестеатомы.

Таким образом, изучение причин возникновения холестеатомы височной кости, новых подходов в лечении, которые могли бы привести к уменьшению случаев возникновения резидуальных холестеатом, изучение предхолестеатомных состояний – ретракционных карманов, новых подходов в их лечении, изучение редко встречающихся форм холестеатомы – врожденной, интрапирамидной и холестеатомы наружного слухового прохода, радиологической диагностике холестеатомы в отдаленном послеоперационном периоде, имеют в современных условиях огромное значение. Именно это и послужило целью выполнения данной научной работы.

#### Обоснование научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком научно-практическом уровне. Изложенные в работе положения базируются на анализе результатов современных методов и методик исследования, достаточного количества обследованных пациентов (259 пациентов с холестеатомой височной кости: 196 первичных пациентов с приобретенной холестеатомой, 27 пациентов с врожденной холестеатомой, 25 пациентов с интрапирамидной холестеатомой и 11 - с холестеатомой наружного слухового прохода; а также 94 пациента с предхолестеатомными состояниями – с разными формами ретракционных

карманов. Контрольную группу составляют 60 пациентов с ХГСО и холестеатомой, прооперированных известными способами операций и 30 пациентов с ХГСО без холестеатомы), которые были прооперированы в отделе микрохирургии уха и отонейрохирургии ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Колосовича НАМНУ». Всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало в себя клинические, радиологические, аудиометрические, вестибулометрические, электронно-микроскопические и биохимические методы исследования.

Достоверность и научная новизна основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Изучена энзиматическая активность холестеатомы среднего уха, височной кости, редких форм холестеатомы – врожденной, холестеатомы наружного слухового прохода и интрапирамидной холестеатомы, а также ретракционных карманов, которые при определенных условиях в случае их прогрессирования приводят к развитию холестеатомы. Определен биохимический маркер активности холестеатомного процесса – катепсин В, определение которого на дооперационном этапе в секрете из среднего уха, позволяет уточнять сроки проведения хирургических операций по удалению холестеатомы. В условиях *in vitro* установлено дозозависимое угнетение активности протеолитических ферментов в холестеатомном матриксе, перифокальных тканях среднего уха (слизистой оболочке, подлежащей костной ткани) под влиянием полифункционального ингибитора протеолитических ферментов – апротинина, что послужило основанием для включения его в разработанные автором схемы комплексного лечения больных с холестеатомой. Разработаны и внедрены в клинику схемы комплексного лечения больных с холестеатомой, которые позволили значительно уменьшить процент развития резидуальной холестеатомы в отдаленном периоде. Использование спиральной компьютерной томографии височных костей и МРТ головного мозга в режиме диффузионно-

взвешенных изображений позволило с большим процентом чувствительности и специфичности устанавливать диагноз как впервые выявленных холестеатом, так и повторных – резидуальных ее форм в отдаленном периоде. В случаях выявления резидуального процесса точная радиологическая диагностика позволяет не проводить традиционно выполняемые до сих пор повторные second-look операции с целью выявления повторных холестеатом.

Достоверность результатов научного поиска не вызывает сомнений и базируется на достаточном объеме проведенных исследований, использовании методов вариационной статистики для анализа полученных результатов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных работах.

По материалам диссертационной работы опубликовано 32 научные работы, в том числе 20 статей в специализированных журналах, из которых 5 – в специализированных изданиях международной наукометрической базы и в иностранных изданиях, 15 – в специализированных научно-практических изданиях, рекомендованных МОН Украины, 10 публикаций - без соавторства. Материалы и результаты исследований в достаточной степени представлены на научно-практических конференциях, форумах, съездах, семинарах, курсах микрохирургии уха.

#### Оформление диссертации и ее структура

Диссертация изложена на 352 страницах печатного текста и состоит из вступления, обзора литературы, материалов и методов, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников.

Во вступлении автор рассматривает актуальность проблемы, формулирует цели и задачи исследования, определяет объект и методы исследования, формулирует научную новизну диссертационной работы.

В обзоре литературы диссертант проводит анализ литературных источников по проблеме предхолестеатомных состояний и холестеатомы, ее возникновения, существующих данных относительно прогнозирования течения холестеатомного процесса, отдельных аспектов лечения холестеатомы, хронических секреторных средних отитов, ретракционных карманов.

Особенностью обзора литературы является аргументированное подведение итога по обсуждаемому вопросу и здесь же планируемые с точки зрения автора эффективные мероприятия по исследованию, лечению и хирургии.

Во 2 главе автором проведена характеристика исследуемых пациентов с ХГСО и холестеатомой и пациентов с ретракционными карманами, которые поделены на подгруппы в зависимости от разработанных методов лечения и групп сравнения, описаны основные использованные методы исследований: клинические, аудиометрические, вестибулометрические, электронно-микроскопические, биохимические, радиологические, статистическая обработка результатов исследования.

Группу сравнения (с.53) по биохимическим исследованиям составили 20 человек с хроническим отитом без холестеатомы. Исследовалось видимо только отделяемое из уха, можно ли считать эту группу адекватной для сравнения ?

В 3 главе приведены результаты исследований – показателей энзиматической активности у пациентов с ХГСО и холестеатомой:

- эластазы слизистой оболочки, которая явилась одним из факторов, которая влияет на агрессивность холестеатомы;
- катепсина В – цистеиновой протеиназы, которая запускает процесс деструкции кости и который был определен как маркер - показатель энзиматической активности холестеатомы на дооперационном этапе;
- компонентов фибринолиза – плазминогена, плазмина в холестеатоме и перифокальных структурах среднего уха, которые автором также определялись как одни из факторов агрессивности холестеатомного процесса;
- протеиназ урокиназного типа в матриксе холестеатомы и окружающих его элементах среднего уха, активность которых была значительно повышена и более выражена у пациентов с более агрессивной – инвазивной (диффузной) формой холестеатомы;
- в лабораторных условиях оценивалось инактивирующее действие полифункционального ингибитора протеолитических ферментов (апротинина) на активность ферментов в холестеатомном матриксе и подлежащей кости, что послужило обоснованием для включения его в схемы комплексного лечения пациентов с ХГСО и холестеатомой, наряду с хирургическими операциями.

В 4 главе проведено обоснование и представлены показания для новых подходов к комплексному лечению пациентов с ХГСО и холестеатомой с применением апротинина и интерферона для предупреждения развития резидуальной холестеатомы. Проведен анализ функциональных и морфологических результатов такого лечения, доказана его полная безопасность, надежность и эффективность для пациентов.

Вопрос по этой главе : какая необходимость применять ингибитор после операции всем оперированным, даже там, где есть полная

уверенность в элиминации эпидермиса? Использование его при инвазивной холестеатоме очень логично.

В 5 главе представлены клинико-морфологические и функциональные результаты лечения пациентов с предхолестеатомными состояниями – ретракционными карманами, которые разделены на 3 подгруппы в зависимости от характеристик карманов. Приведены результаты определения информативности визуализации патологического процесса до лечения и проведена оценка состояния среднего уха в динамике послеоперационного периода по результатам высоразрешающей СКТ височных костей. Определен энзиматический потенциал разных форм ретракционных карманов и показаны более выраженные признаки деструктивного процесса у пациентов с неконтролируемыми фиксированными РК разной локализации с формированием предхолестеатомы, которые достоверно почти не отличались от подобных показателей у пациентов с агрессивной инвазивной холестеатомой.

По ходу изложения этой главы возникают уточняемые вопросы. Как часто, в каком % случаев больных с ретракцией и ретракционной холестеатомой зафиксирована холестеариновая гранулема сосцевидного отростка? И каковы показатели протеиназ содержимого, поскольку этой жидкости присущи деструктивные и токсические свойства? По каким признакам определяется способность к самоочищению ретракционных карманов.

В 6 главе представлены клинико-лабораторные особенности редких форм холестеатомы:

- врожденная холестеатома височной кости, которая вследствие низкой энзиматической активности все-таки разрушает подлежащую кость и распространяется в пределах височной кости, как доказано автором, из-за механического давления на кость содержимого

холестеатомного мешка, а не вследствие энзиматического остеолизиса;

- холестеатома наружного слухового прохода, в которой установлен высокий энзиматический потенциал, соответствующий потенциалу агрессивной холестеатомы подлежит хирургическому лечению (каналоластика) с возможным применением полифункционального ингибитора протеолитических ферментов (апротинина);
- интрапирамидная холестеатома, которая может быть как врожденной, так и приобретенной, энзиматический потенциал при этом соответствует природе холестеатомы; доказан выбор тактики лечения в зависимости от ее локализации по отношению к капсуле лабиринта, определяется по результатам высокоразрешающей СКТ височных костей в корреляции с данными МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений.

Глава 7 посвящена изучению ультраструктурных особенностей подлежащей костной ткани у пациентов с ХГСО и холестеатомой, особенностям кристаллической решетки, особенностям структуры коллагена в холестеатомном матриксе и особенностям строения РК и подлежащей к ней кости:

- особенности изучения кристаллической решетки подлежащей костной ткани пациентов с холестеатомой показали разницу между инкапсулированной и инвазивной холестеатомами;
- остеокласты инкапсулированной и инвазивной холестеатомы отличались по своей структурной организации и активности: остеокласты инкапсулированной холестеатомы непосредственно контактировали с костной поверхностью, хроматин в ядрах располагался диффузно по всей кариоплазме. В ядрах остеокластов инвазивной холестеатомы конденсация хроматина определялась в



перинуклеарном пространстве, отмечалось хаотичное расположение коллагена и обломков резорбированной костной ткани;

- Особенности строения РК – определена атрофия lamina propria у пациентов с фиксированными неконтролируемыми РК с утраченной способностью к самоочищению. При исследовании подлежащей кости у этих пациентов почти у всех определялись выраженные эрозивные изменения по костному краю и в области кровеносных сосудов, а при фиксированных контролируемых РК – незначительные эрозивные изменения.

Глава 8 посвящена возрастным изменениям холестеатомы среднего уха в которой показано, что течение ХГСО зависит от возраста пациентов. Установлен параллелизм между активностью и агрессивностью холестеатомного процесса, выраженный в детском возрасте, и активностью протеолитических ферментов, которые приводят к энзиматическому остеолизису подлежащей к холестеатомному матриксу кости. У детей, вследствие проведенных исследований, консервативное лечение холестеатомы, либо выжидательная тактика недопустимы. Наиболее благоприятным является комбинированное лечение по разработанным схемам – санирующая операция с тимпанопластикой и использованием полифункционального ингибитора протеолитических ферментов.

В главе 9 описаны возможности применения высокоразрешающей СКТ височных костей и МРТ головного мозга в режиме диффузионно-взвешенных изображений как впервые выявленной так и повторной резидуальной холестеатомы. По результатам проведенных исследований установлена высокая информативность, чувствительность и специфичность использования этих двух методов в определении холестеатомы вообще и резидуальной холестеатомы после ранее проведенных операций, особенно после мастоидопластик.

В Заключении, довольно объемном, проведено обобщение результатов проведенных исследований и оговорены их значения в решении поставленных диссертантом задач.

Диссертация достаточно содержательно иллюстрирована таблицами, диаграммами, рисунками, практическими примерами, написана грамотным литературным языком, интересно читается.

Выводы и практические рекомендации являются логическим завершением проведенных исследований и полностью базируются на полученных результатах, они конкретны, содержательны, имеют значимую новизну поставленных задачах.

#### Замечания.

В данной диссертации, как и в любой другой, имеются единичные опечатки и редкие, с точки зрения оппонента, неудачные выражения, повторения. Наряду с приведенной чрезвычайно широкой библиографией зарубежных авторов, отечественные сообщения выглядят скромнее.

По ходу изложения результатов исследования в главах диссертации возникли вопросы чисто познавательного характера, а именно :

1. У больных ХССО, осложненным ретракцией, (с.137.) при малом и склерозированном сосцевидном отростке в ходе операции какая необходимость восстанавливать заднюю стенку слухового прохода, чтобы в отдаленном периоде снова ожидать ретракцию ?

2. Зачем МРТ исследование больным с открытым вариантом операции (41 чел.) если полость визуально контролируется ?

3. Меняется ли ферментативная активность матрикса холестеатомы от добросовестного лечения промыванием антисептиками, действителен ли

бытующий сегодня тезис о том, что агрессивность холестеатомы увеличивается после подобного лечения хронических отитов ?

4. Как может такое быть : у 40 больных ХССО II группы (48 чел.) по данным КТ адитус заблокирован и это реально, а признаки наличия содержимого у этих же больных отсутствуют ?

Приведенные замечания и недостатки не носят принципиального характера и не влияют на общий высокий уровень диссертационной работы и ее оценку.

### **Вывод**

Диссертация Сребняк Илони Анатольевны «Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих із перед холестеатомними станами та холестеатомою скроневої кістки» является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой, которая выполнена на современном научно-исследовательском уровне и статистически достоверном материале и в совокупности представляет собой новое решение научной проблемы диагностики и лечения пред холестеатомных состояний и холестеатомы височной кости. По содержанию и полученным результатам работа соответствует требованиям МОН Украины п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти і науки України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а ее автору может быть присвоена степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.19 - оториноларингология

Зав.каф.оториноларингології  
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»  
проф.д.мед.н.

О.Д. Гусаков.