

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук,

професора Почуєвої Тетяни Віталіївни

на дисертаційну роботу Сребняк Ілони Анатоліївни

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

представлену на присудження вченого ступеню доктора медичних наук за фахом 14.01.19 – оториноларингологія.

Актуальність теми дисертації, її зв'язок з планами відповідної наукової сфери. Проблема хірургічного лікування хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою залишається актуальною до теперішнього дня внаслідок не тільки її руйнівної агресії по відношенню до оточуючих тканин в піраміді скроневої кістки до операції, а і досить значної вірогідності рецидиву цього патологічного процесу у віддаленому періоді як при відкритих, так і закритих варіантах сануючих і слуховідновлювальних втручань на середньому вусі (від 10 до 63% за даними різних авторів).

Значною мірою така ситуація ґрунтується на невизначених до кінця ланках патогенезу холестеатоми, причинах деструкції підлеглої кісткової тканини з одночасним збереженням м'якотканинних структур. Біохімічні дослідження останніх років спрямовані на пошук різних пошкоджуючих факторів, серед яких значне місце посідає літична дія ензимів, в різних тканинах організму людини, в тому числі і в кістковій. Але дуже мало літературних даних про порівняння активності протеолітичних ферментів в секреті з середнього вуха, слизовій оболонці антромастоїдальної порожнини та кістковій тканині у хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою і без неї та зовсім немає таких досліджень стосовно передхолестеатомних станів, якими стають ретракційні кишені, особливо з

їх відмінностями у віковому аспекті. Відсутність доказових критеріїв активності холестеатоми, які б могли застосовуватися в практичній діяльності отоларингів до оперативного втручання, а також труднощі в прогнозуванні перебігу захворювання у віддаленому післяопераційному періоді поглиблюють невирішеність означеної проблеми.

Широке застосування комп'ютерної спіральної рентгенівської і магнітно-резонансної томографії в отоларингології взагалі, і в отіатрії в тому числі, призвело не тільки до констатації її значної інформаційної цінності при різних патологічних станах піраміди скроневої кістки, а і виявило деякі негативні аспекти її діагностичної значимості. Серед них, в першу чергу, стоїть неможливість відрізнити різні типи м'якотканинних структур (грануляції, рідина, холестеатома тощо), навіть при додатковому контрастуванні, а також досить вагомий відсоток гіпердіагностики при скануванні кістково-повітряних структур скроневої кістки в магнітно-резонансних томографах, що застосовуються на теперішній час на Україні. Тому пошук удосконалених методів томографічної діагностики для диференціації означених станів край важливий і доречний.

Треба відмітити, що досить великій кількості різновидів оперативних втручань при холестеатомі середнього вуха протистоїть недостатня увага до хірургічної корекції ретракційних кишень, які стають причиною виникнення холестеатомного процесу при рецидивуючому секреторному отиті, а також після первинних сануючих операцій на середньому вусі у віддаленому періоді. Також є очевидною необхідність застосування сучасних засобів медикаментозного попередження розвитку або розповсюдження холестеатоми в порожнинах середнього вуха внаслідок їх неефективності.

Таким чином, поставлена дисертантом мета покращити діагностику та лікування хворих на ХГСО з холестеатомою шляхом доповнення окремих аспектів патогенезу холестеатоми та передхолестеатомних станів на основі клініко-ензимологічних, ультраструктурних та інструментальних досліджень

і розробки нових підходів до лікування є, безумовно, актуальною і досить цікавою як з наукової, так і практичної точки зору.

Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Робота виконана на високому науково-практичному рівні і ґрунтується на обстеженні та лікуванні достатньої кількості пацієнтів: 259 осіб із холестеатомою скроневої кістки (196 первинних хворих на ХГСО з набутою холестеатомою, 27 хворих з вродженою холестеатомою скроневої кістки, 25 хворих з інтрапірамідною холестеатомою, 11 хворих з холестеатомою зовнішнього слухового проходу) та 94 хворих на ХССО з різними формами ретракційних кишень, які були прооперовані у відділенні мікрохірургії вуха та отонейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України».

Використані методи сучасні, інформативні і адекватні встановленим завданням, одні з яких застосовуються в клінічній практиці і з науковою метою (скарги, анамнез, отомікроскопічне дослідження, мікробіологічне дослідження секрету з середнього вуха, аудіологічні, вестибулометричні, радіологічні, статистичні методи), а інші – в суто наукових пошуках для визначення можливості використання отриманих результатів в клініці (електронно-мікроскопічне дослідження холестеатомного матриксу, стінки ретракційної кишені та підлеглої кістки, біохімічне дослідження активності протеолітичних ферментів (еластази, катепсину В, калікреїну та інших) в секреті із середнього вуха та холестеатомному матриксі, слизовій оболонці антро-мастоїдальної порожнини, підлеглій кістковій тканині), а також спектрографічне дослідження кристалічної решітки підлеглої до холестеатоми кістки.

Достовірність і наукова новизна основних положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Автором досконало вивчена ензиматична активність протеолітичних ферментів, а саме: еластази, ТПП, калікреїну, активатора протеїназ урокіназного типу, катепсину В в секреті з середнього вуха, слизовій оболонці антростоїдальної порожнини та кістковій тканині і доведено зростання цих показників пропорційно ступеню агресивності холестеатоми, що виявляється клінічно (найвища - при інвазивній). Аналогічна закономірність виявлена також при різних варіантах ретракційних кишень: активність ферментів зростає відповідно клінічним ознакам неконтрольованості та порушення здатності до самоочищення. Дуже цікавими стають також отримані дані щодо рідких форм холестеатоми: високий ензиматичний потенціал в секреті із зовнішнього слухового проходу при однойменній її локалізації та в підлеглій кістковій тканині (співставлений з агресивною інвазивною холестеатомою) и досить низький - при вродженій.

При поглибленому аналізі отриманих даних визначений найбільш інформативний біохімічний маркер активності холестеатомного процесу – катепсин В в секреті з середнього вуха, який запропоновано використовувати при передопераційному обстеженні пацієнтів, спиратись на нього при встановленні терміну хірургічного втручання і навіть прогнозувати перебіг патологічного процесу. Цифрові показники результатів дослідження статистично достовірно підтверджують зроблені висновки.

Крім того, з метою удосконалення діагностики запропоновано використання високорозрішуючої СКТ-графії скроневих кісток у хворих при передопераційному обстеження, яка дозволяє оцінити стан важкодоступних неконтрольованих вузьких «темних місць» скроневої кістки, а також вперше на Україні - МРТ-графії головного мозку в режимі дифузійно зважених зображень, що дозволяє виявляти повторні резидуальні холестеатоми у раніше прооперованих хворих з 98 % специфічності та чутливості.

Експериментальним шляхом *in vitro* оцінена інактивуюча дія апротиніну – поліфункціонального інгібітора протеїназ (ППФ) за ступенем гальмування активності протеїназ, що дало змогу обґрунтувати можливість використання поліфункціонального інгібітора протеїназ (ППФ) в комплексному лікуванні хворих на хронічний отит з холестеатомою, а також в деяких випадках комбінувати його з інтерфероном - препаратом, що пригнічує явища гіперпроліферації кератиноцитів та ангиогенезу. Одночасне удосконалення способу хірургічного лікування хворих з ретракційними кишнями шляхом використання щільного трансплантату для відновлення барабанної перетинки і прокладанням субанулярно вентиляційної трубки для подовженої вентиляції порожнин середнього вуха вдало доповнило корегуючі засоби комплексного лікування хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою. Це дозволило знизити відсоток резидуальних холестеатом у віддаленому періоді з 15 до 2,2, запобігти виконанню *second-look* операції, що досить значимо позначатиметься на ефективності лікування означеної категорії пацієнтів.

Достовірність отриманих результатів науково-практичного дослідження не викликає сумнівів, докладно описано в методах обстеження, базується на достатній кількості проведених дослідів, адекватно оброблено методами варіаційної статистики.

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих роботах.

За матеріалами дисертації опубліковано 20 статей у фахових виданнях, з них 5 – в спеціалізованих журналах міжнародної наукометричної бази та в іноземних виданнях, 15 – у фахових науково-практичних виданнях, рекомендованих МОН України, з них одноосібно – 10, у співавторстві – 10, англійською мовою - 2, 2 патенти України на корисну модель та 10 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

Основні положення дисертаційної роботи були викладені на декількох міжнародних конференціях «Cholesteatoma & Ear Surgery», з'їздах оториноларингологів Росії та України, конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів, обговорювались на засіданнях Вченої Ради ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України» та засіданнях товариства оториноларингологів м. Києва та Київської області.

Оформлення дисертації і її структура.

Дисертація викладена на 352 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, глави з описом використаних методів дослідження, 7 глав власних досліджень, заключення, висновків і практичних рекомендацій. Список використаних джерел налічує 369, із них кирилицею 91, закордонних 278, за останні 10 років - 170 (46 %).

Запитання:

1. На підставі яких міркувань основним маркером активності холестеатомного процесу визначений саме катепсин В в секреті з середнього вуха, холестеатомі і слизовій оболонці, а не активність еластази чи калекреїну в секреті середнього вуха та перифокальних тканинах середнього вуха, бо цифрові дані також досить доказові і саме їх Ви вивчали при визначенні ефективності *in vitro*?

2. Коли на Вашу думку виникає потреба у проведенні високорозрішуючої СКТ-графії і МРТ-графії у режимі дифузійно зважених зображень у віддаленому періоді після первинної операції з приводу холестеатоми? Чи можливо за їх допомогою відрізнити грануляційну тканину від холестеатоми в закритій порожнині вуха?

3. Чим Ви можете пояснити доопераційну вестибулярну гіпо- або гіперрефлексію у пацієнтів всіх форм ретракційної кишені і нормалізацію цих порушень після проведеного лікування?

4. На яких дослідженнях ґрунтується призначення інтерферону одночасно з апротиніном?

5. Чи можливо введення апротиніну місцево методом ендоурального фонофорезу, що сприятиме більш глибокому проникненню препарату в тканини?

В цілому рівень виконання роботи дуже високий, деякі стилістичні і орфографічні неточності не мають принципового значення и не впливають на якість виконаного дослідження та його оцінку.

Висновок

Дисертація Сребняк Ілони Анатоліївни «Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих із передхолестеатомними станами та холестеатомною скроневої кістки» являється закінченою науково-дослідною працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні та статистично достовірному матеріалі і в сукупності призводить до нового вирішення актуальної наукової проблеми сучасної оториноларингології - підвищення ефективності лікування хворих із передхолестеатомними станами (ретракційними кишнями) та холестеатомною скроневої кістки на підставі встановленої ролі протеолітичних ферментів в генезі кісткової деструкції та розробки і використання нових клініко-експериментальних засобів діагностики і оригінальних схем комплексного лікування хворих.

По змісту і отриманим результатам робота відповідає вимогам МОН України 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 її автору може бути

присвоєна ступінь доктора медичних наук по спеціальності 14.01.19 – оториноларингологія

Професор кафедри оториноларингології
та дитячої оториноларингології ХМАПО,
доктор медичних наук, професор

Т.В.Почуєва