

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора А.Н. Пашинина на диссертационную работу Егоровой Елены Владимировны «Патогенез хронических рецидивирующих риносинуситов и их иммунокорректирующая терапия», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.03 – болезни уха, горла и носа и 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы научного исследования. Проблема лечения больных с хроническими риносинуситами является одной из крупных и сложных проблем в патологии верхних дыхательных путей. Результаты реабилитации не всегда удовлетворяют пациентов и клиницистов, из-за недостаточной эффективности лечения, частых рецидивов и риска развития злокачественных опухолей на фоне измененной слизистой оболочки носа и гайморовой пазухи.

Заболевания околоносовых пазух встречаются достаточно часто в оториноларингологии, а тенденция к их уменьшению не наблюдается.

Сложность терапии таких пациентов в значительной мере обусловлена неизвестными звеньями патогенеза хронических риносинуситов, а также механизмов хронизации воспалительного процесса в околоносовых пазухах и полости носа.

В связи с выше изложенным, избранная тема чрезвычайно актуальная, а успешное решение этих проблем может стать основой для создания нового научного направления, имеющего огромное теоретическое и практическое значение.

Цель исследования. Результаты исследования направлены на повышение эффективности и безопасности лечения хронических рецидивирующих риносинуситов.

Научная новизна исследования заключается в раскрытии новых звеньев патогенеза хронических риносинуситов и разработка на их основе метода иммунокоррекции, включенного в комплексное лечение.

В частности, автором установлено, что в слизи полости носа находятся: нейромаркеры нейронспецифической енолазы, белок теплового шока, α -дефензины, эндотелин и антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину, аутоантитела секреторного иммуноглобулина А к различным цитокинам, нейронспецифической енолазе, эндотелину, белкам теплового шока.

Впервые доказано, что у больных ХРС содержание аАт в сыворотке крови и назальном секрете увеличивается, а после проведения стандартной и особенно иммуномодулирующей терапии снижаются почти до исходного уровня.

Впервые с помощью иммуноцитохимии показано, что тканевой фактор содержится в моноцитах слизистой полости носа, в гранулоцитах и эпителиальных клетках.

Доказано, что местная резистентность носа в значительной степени определяется фагоцитарной активностью нейтрофилов, которая значительно усиливается после инкубации интактных лейкоцитов со слизью носа.

Впервые установлено, что экстракорпоральная активация лейкоцитов иммуностимулятором – тимогеном сопровождается тенденцией к нормализации уровня про-противовоспалительных цитокинов, нейронспецифической енолазы, эндотелина, белков теплового шока, аутоантител к различным антигенам и улучшением течения воспалительного процесса у больных хроническим гнойным риносинуситом.

Теоретическая значимость работы заключается в определении роли про- и противовоспалительных цитокинов, эндотелина, белков теплового шока, нейронспецифической енолазы и антител к миелин-ассоциированному

гликопротеину в патогенезе хронических риносинуситов, а также наметить пути дальнейшего изучения механизмов формирования хронического воспаления в полости носа и пазухах.

Практическая значимость исследования заключается в усовершенствовании местного лечения больных с хроническим гнойным риносинуситом на основе применением иммуномодулятора – тимогена.

Разработана схема местного лечения больных хроническими гнойными риносинуситами основанная на экстракорпоральной активации аутолейкоцитов крови тимогеном с последующим их введением в пазухи носа, что сопровождается инициацией саногенетических реакций и сокращением сроков лечения.

Подана заявка на патент РФ «Способ лечения хронических гнойных риносинуситов методом экстракорпоральной активации аутолейкоцитов крови тимогеном» (удостоверение на рационализаторское предложение № 1893).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу оториноларингологических отделений НУЗ Дорожной клинической больницы г. Читы, ГУЗ Городской клинической больницы № 1 г. Читы, ГУЗ Амурской областной клинической больницы г. Благовещенска.

Достоверность положений, выносимых на защиту и выводов не вызывает сомнений, поскольку проведено обследование достаточного количества человек, выполнен анализ большого экспериментального материала, проведена корректная статистическая обработка.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 6,0, пакета программ Biostat и Microsoft Excel 2003. Числовые данные представлены в виде

медианы (Me) и интерквартильного интервала с указанием точного значения статистической значимости (p).

Общая характеристика работы. Диссертация изложена на 239 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 12 рисунками и 54 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы, представлены новизна исследования, цели, задачи и основные положения, выносимые на защиту.

Цель диссертационного исследования заключается в изучении патофизиологических механизмов развития хронического гнойного и гнойно-полипозного риносинуситов и возможностей иммунокорректирующей терапии. Задачи исследования сформулированы достаточно точно и соответствуют поставленной цели.

Положения выносимые на защиту вполне логичны и соответствуют результатам исследования.

Апробация работы достаточная. В автореферате и опубликованных научных работах достаточно полно изложены основные материалы диссертации.

В главе «Обзор литературы» представлены современные сведения по изучаемой проблеме. Достаточно широко описаны возможные причины и механизмы развития хронических гнойных риносинуситов, а так же методики лечения, существующие и применяющиеся в настоящее время.

В Главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны использованные методы исследования, включающие стандартные методики, а так же эндоскопические при помощи жестких эндоскопов с торцевой оптикой 0° и 30°. В сыворотке крови и назальном секрете здоровых и больных хроническим риносинуситом определяли уровень иммуноглобулинов, цитокинов, эндотелина, нейронспецифической енолазы,

белка теплового шока-70 и α -дефензинов. Изучали содержание аутоантител к различным антигенам в исследуемых жидкостях. Проводили исследование фагоцитарной активности нейтрофилов, прокоагулянтной активности назального секрета и иммуноцитохимическое исследование отпечатков слизистой оболочки полости носа.

В «Главах 3, 4, 5» автор приводит результаты собственных исследований. Главы 3 и 4 посвящены факторам, определяющим местную резистентность полости носа у здоровых и больных хроническими гнойными риносинуситами.

Установлено, что местную защиту полости носа и ОНП определяют Ig, цитокины, белок теплового шока-70, α -дефензины, а также нейтрофилы. Показано, что в секретах полости носа обнаруживаются Ig (A, G, M, sIg A).

Аутоантитела регистрируются к цитокинам, БТШ-70, ЭТ 1-21, NSE, АНТИ-MAG, α - дефензинам. В результате исследования выявлен механизм элиминации антигенов из организма человека, регулируемый аутоантителами путем образования иммунных комплексов и последующим их удалением путем эндоцитоза и фагоцитоза.

Как у здоровых лиц, так и больных хроническими риносинуситами выявилось, что в смывах со слизистой носа закономерно обнаруживается нейронспецифическая енолаза. По мнению автора этот нейромаркер может проникать в слизистую носа через периневральные пространства обонятельного нерва или выделяться местно из афферентных окончаний I пары черепно-мозговых нервов. Не исключен и третий путь – трансудация из кровеносного русла. У здоровых лиц наличие NSE в слизи носа отражает степень физиологической дегенерации, как центральных, так и периферических структур.

БТШ-70 регистрируется в сыворотке крови здоровых и больных хроническими риносинуситами. Его наличие у здоровых связано с напряжением механизмов клеточной резистентности в условиях нормы, и, по всей вероятности, отражает физиологические механизмы элиминации

поврежденных белков и клеток, так как источником этого пептида могут быть и микроорганизмы колонизирующие на слизистой оболочке полости носа. Однако при хронических риносинуситах уровень БТШ-70 значительно возрастает, как в сыворотке крови, так и назальном секрете. Безусловно, инициаторами этого сдвига являются медиаторы воспаления на слизистой оболочке полости носа.

Убедительными являются результаты морфологического исследования слизистой оболочки на предмет определения тканевого фактора. Обнаружено, что супернатант культуры моноцитов, инкубируемой со слизью приводит к двукратному сокращению времени свертывания плазмы и уменьшению АЧТВ. Этот сдвиг, несомненно, свидетельствует в пользу синтеза тканевого фактора донорскими моноцитами.

В других исследованиях было установлено, что инкубация донорских нейтрофилов совместно со слизью полости носа, полученной от здоровых и особенно больных лиц, сопровождается усилением фагоцитарной активности лейкоцитов. Этот факт указывает на активацию нейтрофилов, находящихся на поверхности слизи и представляет один из компонентов резистентности слизистой полости носа.

В главе 5 проводится сравнительная оценка стандартного и предложенного автором методов лечения. Результаты терапии оценивались по уровню Ig, цитокинов, белка теплового шока-70, α -дефензинов, нейронспецифической енолазы и содержанию аутоантел, а так же по определению качества жизни пациента виде опроса по специальной шкале. Установлено, что предлагаемый способ терапии по сравнению со стандартным лечением сопровождается быстрой санацией ОНП у больных с ХГРС, что значительно сокращает сроки лечения.

Раздел «Заключение» написан очень подробно, читается с большим интересом, так как автором тщательно проведен анализ полученных данных.

Выводы и практические рекомендации логичны и обоснованы. Практические рекомендации сформулированы достаточно хорошо.

По теме диссертации опубликовано 42 печатные работы, в том числе 15 в изданиях, рекомендованных ВАК.

В работе встречаются грамматические и стилистические ошибки, опечатки и неудачные выражения. Однако приведенные замечания не имеют принципиального значения для оценки диссертации.

В дискуссионном плане хотелось бы получить ответы диссертантки на следующие **вопросы**:

1. Почему среди большого перечня иммуномодуляторов выбран именно тимоген?
2. Как производили забор назального секрета? Как его стандартизировали, ведь его количество у всех разное?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Егоровой Елены Владимировны «Патогенез хронических рецидивирующих риносинуситов и их иммунокорректирующая терапия» представляет значительный научный и практический интерес, посвящена актуальным проблемам – изучению патогенеза хронических риносинуситов и методам лечения. Работа выполнена на современном методическом уровне с использованием достаточного клинко-лабораторного материала, тщательно обработана статистически.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискания учёной степени доктора медицинских наук, а её автор Егорова Елена Владимировна достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.03 – болезни уха, горла и носа и 14.03.03 – патологическая физиология.

Пацинин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, контактный телефон: +79052093338, e-mail: pachtchine@mail.ru.

Профессор кафедры оториноларингологии
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения РФ
доктор медицинских наук, професс

Н. Пацинин

Подпись А.Н. Пацинина
Заведующую кафедрой
и инновационной

05.02.2015