

**УТВЕРЖДАЮ**

Председатель Диссертационного Совета

Д208.059.01 при

ФГБУ "НКЦ оториноларингологии»

ФМБА России

доктор медицинских наук профессор

Дайхес Н.А.

«А»

20 17г.



### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**членов комиссии Диссертационного Совета Д 208.059.01**

**при ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии федерального**

**медико-биологического агентства» по предварительному**

**рассмотрению диссертации Климова А.В.**

**«Клинико-иммунологические факторы риска развития экссудативного среднего**

**отита на фоне хронического аденоидита у детей» представленной на соискание**

**ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:**

**14.01.03 - болезни уха, горла и носа, 14.03.09 – клиническая иммунология,**

**аллергология**

#### **Актуальность темы**

Экссудативный средний отит – одно из наиболее частых воспалительных заболеваний среднего уха, приводящих к развитию стойкой кондуктивной тугоухости. Следствием экссудативного среднего отита в детском возрасте могут быть нарушения слухо-речевого и интеллектуального развития, трудности в обучении, что, в свою очередь, может привести к социальной дезадаптации ребенка. Частой причиной экссудативного среднего отита является хронический аденоидит.

Хронический аденоидит характеризуется сравнительной стойкостью, а в выраженных случаях – малой обратимостью патологического процесса. Связь

хронического аденоидита с поражением отдельных органов и систем крайне разнообразна, а число сопряженных заболеваний насчитывает несколько десятков.

В свете современных данных глоточная миндалина, как и другие миндалины лимфоэпителиального глоточного кольца, несет ответственность за заселение носа, глотки и дыхательных путей иммунокомпетентными клетками и выступает основным продуцентом цитокинов, регулятором интенсивности иммунного ответа и продукции необходимого количества секреторного IgA. Сочетание в миндалинах функций индуктивного и барьерного эффекторного органа определяет их двойственную природу. Являясь иммунокомпетентными органами, миндалины лимфоэпителиального глоточного кольца могут быть одновременно органами очаговой инфекции.

Воспалительный процесс в ткани миндалины является источником инфицирования среднего уха с последующим возникновением изменений в виде формирования экссудативного среднего отита, что в последнее десятилетие считается одной из ведущих причин снижения слуха у детей.

В связи с этим исследование клинико-иммунологических параллелей при хроническом аденоидите и экссудативном среднем отите у детей представляется весьма актуальным.

#### **Наиболее существенные результаты полученные автором**

На этапе анкетирования выявлено, что у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом, наиболее выраженными симптомами являются: храп во сне ( $p=0,02$ ), выделения из носа ( $p<0,0001$ ), кашель ( $p<0,0001$ ), гнусавость ( $p<0,0001$ ), в сравнении с больными, страдающими хроническим аденоидитом без экссудативного среднего отита.

Анализ цитогрaмм со слизистой оболочки носа выявил увеличение количества макрофагов у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом, что является одним из характерных признаков хронического воспаления.

Выявленное низкое процентное содержание нейтрофилов в мазках-отпечатках со слизистой носа у детей обеих клинических групп по сравнению с детьми здоровой группы ( $p=0,002$ ) подтверждает хронический характер воспалительного процесса, так как нейтрофилы – маркеры острого воспаления.

У детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом отмечено статистически значимое снижение концентрации SIgA в сравнении с группой здоровых детей ( $p=0,0004$ ). При этом у детей с хроническим аденоидитом,



ассоциированным с экссудативным средним отитом было выявлено достоверное снижение ( $p=0,007$ ) концентрации SIgA по отношению к группе детей страдающих хроническим аденоидитом без экссудативного среднего отита.

Концентрация BAFF в экссудате из среднего уха статистически значимо повышена по сравнению с концентрацией данного показателя в назальном смыве у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом ( $p=0,01$ ).

Количество В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>-клеток) в фолликулах значимо повышено у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о существенной активации гуморального иммунитета, сочетанной со сниженной способностью плазмоцитов к дифференцировке в IgA-продуценты. Это подтверждается достоверно низким соотношением IgA<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> внутри фолликула глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом по сравнению с детьми с хроническим аденоидитом без экссудативного среднего отита.

На основании полученных результатов предложен алгоритм выявления высокого риска развития экссудативного среднего отита на фоне хронического аденоидита у детей.

**Достоверность и обоснованность полученных результатов выводов, рекомендаций.**

Подтверждается представленными актами проверки первичного материала из лечебного учреждения, где проводилось исследование, картами больных в данном лечебном учреждении (171 экз.), данными их обработки и анализа, проведенного лично автором (электронные таблицы), электронными базами данных, содержащих информацию, полученную в результате проведенного обследования пациентов. Степень достоверности результатов проведенного исследования обеспечивается научной постановкой цели и задач, адекватным клиническим материалом и достаточным числом наблюдений.

#### **Научная новизна исследования**

- впервые выявлено, что у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом, снижена локальная продукция секреторного IgA и интерлейкина-6 на слизистой носа, ослаблена миграция нейтрофилов и усилена миграция макрофагов на поверхность слизистой оболочки носовой полости, что свидетельствует об

истощении функциональных резервов локальной мукозальной защиты и о возможном вовлечении в патологический процесс слизистой оболочки среднего уха.

- при хроническом аденоидите, ассоциированном с экссудативным средним отитом, в глоточной миндалине в меньшей степени выражены признаки воспалительной реакции, проявляющиеся гиперемией, внутриэпителиальной инфильтрацией и наличием гемосидерофагов в слизистой оболочке, что свидетельствует об ослаблении реактивности глоточной миндалины при экссудативном среднем отите.

- впервые показано, что при хроническом аденоидите, ассоциированном с экссудативным средним отитом, в глоточной миндалине регистрируется снижение относительного количества IgA-продуцирующих клеток на фоне интенсивной В-клеточной пролиферации, что свидетельствует о нарушении созревания IgA-продуцентов, сниженной способности к наработке секреторных антител и способствует распространению воспаления на слизистую оболочку барабанной полости.

- впервые получены сведения о высокой концентрации В-клеточного активационного фактора в экссудате из полости среднего уха, что подтверждает существенную роль этого цитокина в патогенезе хронического воспаления в барабанной полости при экссудативном среднем отите.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показано, что локальные уровни секреторного IgA, цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-10 и В-клеточный активационный фактор) в назальных смывах и экссудате среднего уха при экссудативном среднем отите отражают интенсивность локального воспаления в зоне его протекания.

Выявлено, что локальное снижение концентрации секреторного IgA и интерлейкина-6 на слизистой носовой полости является фактором риска развития экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом.

Установлено, что глоточная миндалина при хроническом воспалении претерпевает структурно-функциональные преобразования, приводящие к нарушению созревания IgA-продуцирующих клеток, что способствует распространению воспаления на слизистую оболочку барабанной полости.

Предложены неинвазивные клинические (анкетирование при первичном осмотре) и лабораторные (иммуноферментный анализ содержания секреторного IgA и цитокинов в назальном смыве) методы оценки состояния слизистой оболочки носоглотки, позволяющие формировать группу высокого риска развития экссудативного среднего отита среди детей с хроническим аденоидитом.



Разработан алгоритм выявления высокого риска развития экссудативного среднего отита при хроническом аденоидите, включающий клиническую оценку симптомов и лабораторное исследование содержания секреторного IgA и интерлейкина-6 в назальном смыве с последующим дифференцированным подходом к диагностике и лечению.

### **Внедрения в практику и рекомендации для дальнейшего исследования**

Основные положения диссертации используются в практической работе Томского филиала ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», детской поликлиники ОГБУЗ «Медико-санитарная часть №2», а также в педагогическом процессе на кафедре оториноларингологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

### **Полученные результаты**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 6 – в центральных рецензируемых изданиях, определенных ВАК. Печатные работы полностью отражают основные результаты проведенного исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарные аспекты оториноларингологии» (Новосибирск, 2012); 5-м Национальном конгрессе аудиологов 9-го Международного симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха» (Суздаль, 2013); V межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «НГМУ» «Оториноларингология Сибири в XXI веке: традиции, инновации, перспективы» (Новосибирск, 2013); заседании Томского областного научного общества микробиологов, эпидемиологов, инфекционистов и иммунологов (2013); заседании Томского областного научного общества оториноларингологов (2013); заседании кафедры оториноларингологии СибГМУ (2013).

Все клинические исследования, статистический анализ и оперативные вмешательства выполнены автором самостоятельно и вносят существенный вклад в науку.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Климова А.В. нет. Выявленные замечания проработаны с автором и откорректированы, имеющие место орфографические ошибки, опечатки стилистические и пунктуационные неточности диссертантом устранены.

## **Заключение**

Диссертация Климова Андрея Владимировича «Клинико-иммунологические факторы риска развития экссудативного среднего отита на фоне хронического аденоидита у детей», представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.03 – болезни уха, горла и носа, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология является законченной квалификационной научной работой, содержащей новые научно обоснованные результаты.

Результаты диссертации отражают новые актуальные данные об иммунологически опосредованных механизмах развития и течения локального воспаления на слизистой носоглотки, на основании которых возможно совершенствование методов профилактики и лечения у детей экссудативного среднего отита, ассоциированного с хроническим аденоидитом. Результаты научного исследования соответствуют следующим пунктам паспорта специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа: 1 - Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространения ЛОР-заболеваний, 2 – Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний; и пунктам паспорта специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология: 1 – Фундаментальные исследования, посвященные изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты, 2 – Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии), 3 – Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов. Таким образом, отраженные в диссертации научные положения полностью соответствуют формулам специальностей: 14.01.03 – болезни уха, горла и носа и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Тема и содержание диссертации Климова Андрея Владимировича «Клинико-иммунологические факторы риска развития экссудативного среднего отита на фоне хронического аденоидита у детей» соответствует профилю Диссертационного Совета Д 208.059.01 при Федеральном Государственном Бюджетного Учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России». Представленные материалы изложены полно в работах, опубликованных автором, необходимых для соискания ученой степени кандидата наук в соответствии с п. 11, 13 и соблюдением требований п. 14 раздела II "Положения о присуждении ученых степеней" (утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842). Диссертация Климова Андрея Владимировича: «Клинико-иммунологические факторы риска развития экссудативного



среднего отита на фоне хронического аденоидита у детей» полностью соответствует критериям п.9, п. 10. раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и после устранения указанных замечаний может быть представлена к официальной защите.

Диссертация «Клинико-иммунологические факторы риска развития экссудативного среднего отита на фоне хронического аденоидита у детей» Климова Андрея Владимировича может быть представлена к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат составлен по общепринятой форме, отражает основные положения диссертации и может быть опубликован.

**Предложено назначить:**

*- ведущей организацией:*

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*- официальными оппонентами:*

1. Никифорову Галину Николаевну - профессора кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заместителя директора клиники по лечебной работе, доктора медицинских наук
2. Афанасьева Станислава Степановича - доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по биотехнологии ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора

*- членами, введенными в диссертационный совет Д 208.059.01 для разовой защиты по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология:*

1. Козлова Ивана Генриховича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
2. Калюжина Олега Витальевич - доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
3. Тутельяна Алексея Викторовича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией госпитальных инфекций и эпидемиологического анализа ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Председатель комиссии

Доктор медицинских наук

Карнеева Ольга Витальевна

Члены комиссии

Доктор медицинских наук, профессор

Гарашенко Татьяна Ильинична

Доктор медицинских наук

Тарасова Галина Дмитриевна