УТВЕРЖДАЮ
Директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы

А. И. Крюков
«25» марта 2024 года

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ им. Л.И. СВЕРЖЕВСКОГО
(ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ)

117152 г. Москва. Загородное шоссе, д. 18 А, стр.2 тел. (495) 633-92-26; факс(495) 633-93-61

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно - исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы

Диссертация «**Гармональная терапия при стенодонластике у пациентов с отосклерозом**» выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы.

В период подготовки диссертации соискатель Ковтун Ольга Владимировна являясь аспирантом научно-исследовательского отдела микрохирургии уха Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы.

В 2018 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело»

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2021 г. ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы

Научный руководитель:
Гаров Евгений Вениаминович – доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела микрохирургии уха ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

1. **Оценка выполненной соискателем работы:**

Отосклероз (ОС) - первичное очаговое деструктивное заболевание костной капсулы лабиринта, свойственное только человеку, характеризующееся развитием ограниченного остеодистрофического процесса в виде очагов новообразованной костной ткани внутреннего уха капсулы чаще с обеих сторон.

За последние 30 лет в мире отмечено увеличение среднего возраста пациентов с ОС и уменьшение количества случаев этого заболевания, однако в Москве наблюдается рост количества случаев ОС в структуре заболеваний и хирургического его лечения среди пациентов с патологией уха и сосцевидного отростка, что связано с улучшением диагностики заболевания.

Согласно клиническим и морфо-гистохимическим исследованиям выделяют активные (первые, фиброзно-сосудистые или отоспонгиозные) очаги ОС, которые встречаются у 11-30% больных ОС, очаги умеренной активности – у 33,6% и неактивные очаги ОС (зрелые, склеротические или отосклеротические) – у 36% пациентов.

В настоящее время диагноз ОС устанавливается на основании комплексного обследования больного, при этом компьютерная томография (КТ) височных костей (ВК) играет ведущую роль как объективный метод диагностики наличия очагов ОС, его распространённости в капсуле лабиринта, активности процесса и дифференциации с другой патологией, имитирующей тугоухость, характерную для ОС. Пренебрежение полной диагностикой и адекватной оценкой КТ ВК перед хирургическим вмешательством может обернуться для отохирурга интраоперационными сложностями, снижающими эффективность хирургического лечения и усложняющие его проведение, а для пациента - интра- или послеоперационными осложнениями и реоперацией.

В России не теряет актуальности классификация форм ОС, предложенная Н.А. Преображенским и О.К. Патякиной в зависимости от среднего значения порогов костной проводимости (КП) на частотах 0.5-2 кГц по данным тональной пороговой аудиометрии (ТПА), где выделяются тимпанальная, смешанные и кохлеарная формы заболевания. В 2023 году предложена новая клинико-рентгенологическая классификация ОС, которая на данных аудиологических исследований и КТ ВК отражает варианты тугоухости в зависимости от локализации и активности отосклероза, расширяет понимание о заболевании, индивидуализирует тактику лечения пациентов.

На сегодняшний день, наиболее эффективным способом паллиативного лечения тугоухости при ОС остается хирургическое вмешательство на стремени. Применяются две методики стапедопластики, при которых выполняется стапедотомия (поршневая) или стапедэктомия (частичная или тотальная) с использованием протезов стремени из алло-, аутотканей и различных биосовместимых материалов.

Самой распространённой в мире является поршневая методика стапедопластики вследствие минимальной травмы для внутреннего уха и лёгкости выполнения при достаточном функциональном результате (костно-воздушный интервал КВИ ≤ 10 дБ - в 50-90,5% случаев. Менее распространённой является методика стапедопластики с частичным (2/3) удалением основания стремени, закрытием окна преддверия аутовенозным трансплантатом и установкой на него протеза стремени из хряща ушной раковины пациента, при которой КВИ ≤10 дБ достигается у 96%.

По данным различных авторов, частота осложнений и неудовлетворительных результатов стапедопластики составляет от 1.6 до 20%. Некоторые авторы отмечают повышение порогов КП >15 дБ в зависимости от методики стапедопластики: при поршневой - у 0,3-3,5% больных, глухота - у 0.9%; при частичной - у 1,1-7.2% и 1,2%; при тотальной - у 2.9-8,5% и 0.4-5.9%, соответственно. Острая сенсоневральная тугоухость (ОНТ) возникает после первичной стапедопластики в 0.2-0.95% случаев, после рестапедопластики - в 2,9%, при облитерирующей форме - в 4.8%. Основными причинами ранних кохлеовестибулярных расстройств (КВР) является интраоперационные осложнения

Предметом дискуссии на сегодняшний день является целесообразность назначения препаратов группы глюкокортикостероидов (ГКС) в лечении острой СНТ различного генеза. В тоже время данные препараты применяются в стартовой терапии этой патологии. Однако, нет очевидных доказательств эффективности или неэффективности назначения ГКС при этой патологии в сравнении с плацебо. Изложенные схемы лечения основаны только на данных зарубежных источниках, при этом отсутствуют исследования, посвященные схемам, режимам дозирования, преимуществам разных способов введения препаратов группы ГКС и срокам терапии при острых КВР, возникающих после хирургического лечения ОС.

Таким образом, хирургическое лечение у больных ОС является эффективным методом лечения тугоухости, но в некоторых случаях требует применения препаратов ГКС, которые являются единственными для профилактики и лечения КВР. Показания их применению, способы введения и их эффективность не изучены, чему и посвящено данное исследование.

Целью диссертационной работы явилось повышение функциональных результатов стапедопластики у больных отосклерозом посредством разработки оптимального варианта гормональной терапии после операции.

В соответствии с поставленными целью и задачами в период с 2020 по 2023 гг. было обследовано 112 пациентов с отосклерозом: женщин - 83, мужчин – 29, средний возраст - 44±10,5 лет.

Согласно новой клинико-рентгенологической классификации ОС наиболее частой формой по данным ТПА была тимпанальная (n=69, 61,6%), при которой пороги КП на разговорных частотах не превышали 20 дБ. При этой форме тугоухости фенестральная локализация очагов ОС по данным КТ ВК выявлена - у 61 (88,4%), смешанная - у 5 (7,2%) и облитерирующая - у 3 (4,4%). Смешанная форма ОС (пороги КП ≥20 дБ) определена у 43 (38,4%) пациентов, при этом фенестральная локализация очагов выявлена у 31 (72,1%), смешанная - у 9 (20,9%) и облитерирующая - у 3 (7%). Активные очаги ОС отмечены в 32 (28,6%) случаях: при тимпанальной форме – в 20 (29%) и смешанной – в 12 (27,9%). Этим больным до операции была проведена инактивирующая терапия.

Интраоперационные сложности при анализе протоколов операций (табл. 5) выявлены у 67 пациентов (59,8%). В большинстве случаев (n=41, 36,5%) проведение стапедопластики усложнялось повышенным кровотечением тканей в зоне операции и провоцировало возникновение других сложностей. Мягкие и кровоточащие очаги ОС были обнаружены у 5 (4,5%) пациентов, что свидетельствовало об их активности, которые также затрудняли выполнение стапедопластики. Вестибулярная реакция на момент открытия преддверия отмечена у 21 (18,8%) больного.

По анализу возникших интраоперационных сложностей и послеоперационных осложнений пациенты были распределены на три группы, что в последующем повлияло на вариант проведения гормональной терапии в послеоперационном периоде:

1-я группа (n=45) – пациенты без сложностей во время операции и гладким послеоперационным периодом, которые не получали ГКС терапию.

2-я группа (n=54) - пациенты с возникшими сложностями во время операции. В зависимости от способа проведения ГКС терапии группа поделена на две подгруппы: **2a подгруппа (n=22)** – пациенты, которые получали ГКС терапию местно разработанным способом (Патент РФ на изобретение № 2749692 от 16.06.2021 г. «Способ пролонгации действия лекарственного препарата при интратимпанальном введении на структуры внутреннего уха») с помощью установки биоабсорбируемых коллагеновых губок, пропитанных раствором ГКС, в нишу круглого окна для пролонгации действия препарата; **2b подгруппа (n=32)** – пациенты, которые получали ГКС терапию системно в виде внутривенных инъекций. ГКС терапия системно проводилась препаратами дексаметазона по убывающей схеме внутривенно капельно (16 мг - 12 мг – 12 мг – 8 мг – 8 мг – 4 мг – 4 мг) на 250 мл физиологического раствора NaCl 0,9%.

3-я группа (n=13) – пациенты, у которых возникшие сложностями во время стапедопластики привели к КВР в послеоперационном периоде, что потребовало назначение комбинированной терапии (системно и местно).

В 1-й и 2а группах в послеоперационном периоде не наблюдалось повышения порогов КП и острого вестибулярного головокружения, что можно объяснить только интраоперационным местным применением ГКС по разработанной методике во 2а группе, учитывая разницу в общем проценте интраоперационных сложностей (0% и 150%, соответственно). Пациентам 2b и 3 группы, у которых во время операции возникали интраоперационные сложности, а у пациентов 3 группы и послеоперационные осложнения в виде КВР, была назначена системная ГКС. При этом в 3 группе в дополнение к интраоперационному применению ГКС. При попарном сравнении послеоперационных осложнений у пациентов 1 и 2а группы с 2b и 3 разница была статистически значимой ($p<0.001$), что и объясняет необходимость назначения системной терапии ГКС в послеоперационном периоде у больных 2b и 3 групп. В то же время в 2а группе, в которой применялась местная ГКС терапия по разработанной методике, отсутствовало повышение порогов КП, хотя процент интраоперационных сложностей был одинаковый в 2а и 2b подгруппах (в 2а - 150%, в 2b - 146.9%, соответственно), что свидетельствует об эффективности местной провопированной ГКС терапии.

Таким образом, проведённое исследование показывает необходимость ГКС терапии во время и после операции при стапедопластике у больных ОС при возникновении интраоперационных сложностей и повышении порогов КП после операции. При отсутствии интраоперационных сложностей отмечается лучший функциональный результат хирургии ОС, поэтому нет необходимости применение ГКС у этого контингента пациентов. В случае возникновения сложностей во время операции и отсутствия КВР в послеоперационном периоде использование местной ГКС терапии (установление гемостатической губки пропитанной раствором дексаметазона, в область ниши окна улитки по оригинальной методике) может быть достаточным для достижения высокого функционального результата. Назначение системной ГКС терапии в дополнение к системной необходимо в случае возникновения КВР в послеоперационном периоде для лечения и профилактики дальнейшего ухудшения порогов слуха.

2. **Личное участие диссертанта в получении результатов, изложенных в диссертации:**

Автор лично участвовала в реализации всех этапов научно-исследовательской работы. Самостоятельно проводила обследование и подготовку к операции всех пациентов. Проводила хирургические вмешательства совместно с ведущим хирургом. Провела статистическую обработку, анализ полученных результатов и оформила полученные результаты в самостоятельный законченный научный труд.

3. **Степень достоверности результатов проведённых исследований:**

На основании приказа директора института № 123 о/д от 16.04.2014 г. комиссия в составе: председатель проф., д.м.н. Н. Л. Кунельская, члены комиссии, д.м.н. Г. В. Гаров, к.м.н. И. И. Архангельская провели проверку материалов первичной документации и материалов кандидатской диссертации Ковтун О. В. «Гормональная терапия при стапедопластике у пациентов с отосклерозом».

Результаты исследования, приведённые в диссертации, полностью соответствуют имеющимся в регистрационных документах.

Все исследования, указанные автором в диссертации, обработка, анализ и оценка результатов выполнены лично автором.

Достаточный объем первичного материала в работе, выполненной с использованием новейших методов исследования, наличие полной первичной документации, правильных статистических методов, использованных для обработки результатов, позволяют заключить, что полученные Ковтун Ольгой Владимировной данные являются достоверными. Полнота и глубина собранного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

4. **Научная новизна и практическая значимость работы:**

Впервые на основе аудиологических, рентгенологических и интраоперационных данных представлены современные особенности клинических проявлений у больных отосклерозом. Представлена частота интраоперационных сложностей при стапедопластике и показано, что именно их комбинация влияет на возникновение кохлеовестибулярных расстройств и эффективность операции, что обуславливает необходимость назначения гормональной терапии.

Впервые разработана методика местного пролонгированного применения глюкокортикостероидов (Патент РФ на изобретение № 2749692 от 16.06.2021 г. *«Способ пролонгации действия лекарственного препарата при интратимпанальном введении на структуры внутреннего уха»*) и доказана его эффективность при стапедопластике у больных отосклерозом для лечения и профилактики кохлеовестибулярных расстройств.

Разработаны показания и условия проведения, а также изучена эффективность различных вариантов гормональной терапии при стапедопластике в послеоперационном периоде у пациентов с отосклерозом.

Практическая значимость работы очень высока и имеет важное значение в оториноларингологии. Разработанные показания и алгоритм применения гормональной терапии интра- и послеоперационно у пациентов с отосклерозом для профилактики или лечения кохлеовестибулярного расстройства может использоваться в оториноларингологических стационарах.

Всё вышеуказанное позволяет судить, что анализируемая работа представляет собой большой интерес для современной науки и практики. 3 акта внедрения в практическое здравоохранение, имеющиеся по данной тематике, подтверждают востребованность данной диссертационной работы.

5. Специальность, которой соответствует диссертация:

По полученным результатам работа может быть представлена к публичной защите по специальности Специальность: 3.1.5 - Оториноларингология

6. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных диссертантом:

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 - в журналах из списка ВАК, получены 2 патента РФ на изобретение:

1. Гаров Е.В., Купельская Н.Л., Загорская Е.Е., Гарова Е.В., Калюшина А.С., Контун О.В. Варианты применения гормональной терапии при стапедопластике у больных отосклерозом. Тезисы XX Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность», посвященная 130-летию со дня рождения академика Б.С. Преображенского. М., 2022. - с. 18-19.
2. Купельская Н.Л., Гаров Е.В., Загорская Е.Е., Гарова Е.Е., Контун О.В. Эффективность применения вариантов гормональной терапии после стапедопластики у больных отосклерозом. Материалы Научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике нарушений слуха и реабилитации больных с тугоухостью и глухотой». М., 2022. - с. 30-31.
3. Купельская Н.Л., Гаров Е.В., Гарова Е.Е., Янушкина Е.С., Никишкина Я.Ю., Машенкова Е.А., Прахина М.А., Контун О.В. Глюкокортикостероиды в лечении острой нейросенсорной тугоухости. Современное состояние проблемы. Часть 2. Вестн. оториноларинг. - 2022. - 87(5). - с. 70-74.
4. Гаров Е.В., Зеликович Е.И., Загорская Е.Е., Гарова Е.Е., Контун О.В. Результаты стапедопластики в реабилитации тугоухости при несовершенном остеогенезе. Материалы XII Петербургского форума оториноларингологов России «130 лет российской оториноларингологии». С-П., - 2023. - с. 57-58.
5. Гаров Е.В., Зеликович Е.Е., Загорская Е.Е., Гарова Е.Е., Контун О.В. Стапедопластика при несовершенном остеогенезе. XXI Московская научно-практическая конференция «Оториноларингология: традиции и современность», посвященная 100-летию со дня

рождения профессора Н.Н. Константиновой. Вестн. оториноларинг. – 2023. – 88 (3). - с. 104-105.

6. Ковтун О.В., Хубларян А.Г. Показания и эффективность гормональной терапии при стапедопластике у пациентов с отосклерозом. Материалы I Международного молодежного оториноларингологического форума и Гродненской областной научно-практической конференции «Школа оториноларинголога» (г. Гродно, 2023) Оториноларингология Восточная Европа. 2023. - 13(2). - с. 45-50.
7. Хубларян А.Г., Ковтун О.В. Сравнение функциональных результатов стапедопластики у пациентов с фенестральной и облитерирующей формами отосклероза. Оториноларингология. Восточная Европа. 2023. - 13(2). - с. 148-153.
8. Крюков А.И., Зеликович Е.И., Курилепко Г.В., Гаров Е.В., Зелепкова В.Н., Хубларян А.Г., Ковтун О.В. Компьютерная томография височных костей в диагностике различных форм отосклероза. Тезисы X Национального конгресса аудиологов и XIV Международного симпозиума "Современные проблемы физиологии и патологии слуха". г. Сумгаит. 2023. - с. 80-81.
9. Гаров Е.В., Зеликович Е.И., Загорская Е.Е., Гарова Е.Е., Панасова А.С., Ковтун О.В. Особенности и результаты стапедопластики при несовершенном остеогенезе. V Всероссийский конгресс Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы оториноларингологии». С-П., 2023. - с. 36-37.
10. Крюков А.И., Гаров Е.В., Зеликович Е.Е., Загорская Е.Е., Калошина А.С., Гарова Е.Е., Панасова А.С., Ковтун О.В., Хубларян А.Г. Особенности и результаты хирургического лечения тугоухости при несовершенном остеогенезе. Вестн. оториноларинг. - 2023. - 88(6). - с. 5–14.
11. Купельская Н.Л., Гаров Е.В., Загорская Е.Е., Ковтун О.В. Профилактика вестибулярных осложнений при стапедопластике у больных отосклерозом. «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра». Сборник статей и тезисов Всероссийского Форума молодых ученых, посвящённого 300-летию Российской академии наук и 80-летию создания Академии медицинских наук СССР (РАМН) – М.: Издательство «Триада». 2024. – с. 1966-1973.
12. Купельская Н.Л., Гаров Е.В., Егоров В.И., Загорская Е.Е., Ковтун О.В. Новый способ профилактики и лечения вестибулярных расстройств при стапедопластике у больных отосклерозом. Тезисы XXII Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность», посвященная 100-летию со дня рождения профессоров Л.Б. Цайняк и Б.М. Сагаловича. Вестн. оториноларинг. – 2024. – 89(3). – с. 98-99.

Патенты РФ:

1. Патент на изобретение №2808362 от 28.11.2023 г. «Способ комбинированной ассистенции при хирургическом лечении пациентов с облитерирующей формой отосклероза при II-III степени облитерации ниши овального окна» (авторы - Крюков А.И., Гаров Е.В., Зелепкова В.Н., Киселюс В.Э., Хубларян А.Г., **Ковтун О.В.**). Заявка № 2023105767 от 13.03.2023 г. Бюл. 34.
2. Патент на изобретение № 2814416 от 28.02.2024 г. «Способ лечения периферического головокружения при фистулах лабиринта различного генеза» (авторы - Крюков А.И., Гаров Е.В., Фёдорова О.В., Чугунова М.А., Гарова Е.Е., Пряхина М.А., **Ковтун О.В.**, Откуров З.Ж.). Заявка № 2023116605 от 23.06.2023 г. Бюл. №7.

Диссертация на тему: «Гормональная терапия при стапедопластике у пациентов с отосклерозом» Ковтун Ольги Владимировны рекомендуется к защите на совместном ученом совете кандидата медицинских наук по специальности Специальность 3.1.3 - Оториноларингология.

Заключение принято на заседании научно-практической конференции Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л. И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы от 16 февраля 2024 года. Присутствовало на заседании 47 чел.

Результаты голосования: «за» - 47 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 8 от 16.02.2024 года.

Учёный секретарь
ГБУЗ «Научно-исследовательский
клинический институт оториноларингологии
им. Л.И. Свержевского» ДЗ г. Москвы,
кандидат медицинских наук, доцент Лучшева Ю. В.