

ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, керівника відділу дитячої ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» Большової Олени Василівни на дисертаційну роботу Гавриленка Юрія Володимировича на тему «Клініко-лабораторна діагностика та лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу» представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології імені проф. Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.19. – оториноларингологія.

Актуальність теми.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що обумовлено не тільки високою захворюваністю ЦД, клінічним поліморфізмом, але й значною частотою розвитку його важких хронічних ускладнень.

Вогнищева хронічна інфекція в лімфоепітеліальних структурах глотки, особливо у дитячому віці, може призвести до порушення діяльності різних органів і систем. Відсутність лікувального ефекту або нетривала ремісія за наявності таких захворювань часто пов'язані з тим, що лікарі не розглядають хронічну патологію глотки як можливу причину, яка провокує та підтримує пов'язані з нею патологічні стани інших органів і систем.

Необхідність всебічного вивчення даної проблеми дитячого віку з метою розробки оптимальної діагностично-лікувальної схеми хронічних хвороб глотки (ХХГ) у дітей, хворих на ЦД-1 на основі удосконалення сучасної клініко-лабораторної діагностики та системного диференційного підходу є актуальною проблемою дитячої оториноларингології, ендокринології і педіатрії взагалі.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Ю. В. Гавриленка виконана згідно з науково-дослідною роботою на кафедрі дитячої оториноларингології, аудіології

та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П. Л. Шупика “Діагностика та лікування захворювань вуха, горла та носа у дітей” (державний реєстраційний № 0113U002213).

Наукова новизна основних положень і висновків дисертації

У дисертаційній роботі Ю. В. Гавриленка представлено ряд нових даних, що мають важливе теоретичне і практичне значення для дитячих отоларингологів, ендокринологів і педіатрів. Проведені дисертантом сучасні дослідження стану верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на ЦД-1 доводять необхідність урахування ранньої діагностики ХХГ, особливо хронічного тонзиліту (ХТ), який є найпоширенішим у таких пацієнтів. Встановлено, що частота захворювання на ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, залежить від рівня глікемічного контролю (ГК) та тяжкості перебігу, не пов'язана з тривалістю хвороби.

У дисертаційній роботі автором досліджено та встановлено специфічний мікробіоценоз і цитологічний стан лакун піднебінних мигдаликів (ПМ) та встановлено рівні його клітинного складу у дітей, хворих на ЦД-1, досліджено порушення мікроциркуляторного русла за наявності ХТ у таких хворих та проведено кореляційний аналіз отриманих показників.

Встановлено значні порушення мікроциркуляторного русла за наявності ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, та прямий кореляційний зв'язок між ХХГ та наявністю судинних клубочків, змінами сітчастої структури капілярів ($r=0,332$; $p<0,05$) за даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (БМБК).

Доведено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ГК та наявністю аномальних судин слизової оболонки перегородки носа ($r=0,488$; $p<0,05$) при ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, за даними мікрориноскопії (МКРС).

Досліджено психоемоційний стан при ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, і встановлено, що в 56,8 % з них спостерігаються страхи, відчуття незахищеності та тривожності. 64,3 % досліджуваних дітей мають втомлюваність і виснаженість, 66,7 % – занижену самооцінку. Доведено, що проведення в них психокорекційної програми достовірно зменшує прояви агресивності та підвищує якість їхнього життя.

При експериментальному цукровому діабеті у щурів вперше визначено особливості стану вісцеральних лімфатичних вузлів і лімфоїдної тканини, асоційованої з носовою порожниною (NALT), виличкової залози і селезінки та встановлено ознаки імунодефіциту даних структур, що потребують імунокорекції.

Досліджено зміни енергетичних процесів і антиоксидантного захисту тканин, крові у дослідних тварин, та доведено виражену позитивну дію препарату BNO 1030 (Імупрет) на перебіг даних процесів.

Визначено критерії передопераційної підготовки й особливості тактики післяопераційного ведення дітей із ЦД-1 при проведенні в них операцій на ЛАГК.

Доведено, що найбільш ефективним методом консервативного лікування ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, є поєднання сучасної імунокорекції з застосуванням неспецифічного імуномодулятора BNO 1030 та розчину Повідон-йод локальної дії.

Запропонований спосіб було впроваджено в практичну діяльність дитячих отоларингологів та ендокринологів, що сприяло підвищенню ефективності консервативного лікування хворих з даною патологією.

Застосовані дисертантом клініко-лабораторні методи дослідження у дітей з ХХГ на тлі ЦД-1 є сучасними та високоінформативними, що до виконання науково-дослідних робіт.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень і висновків дисертаційної роботи.

Представлені дисертантом висновки дисертаційної роботи ґрунтуються на результатах проведеного комплексного клініко-лабораторного дослідження і достатній кількості спостережень (707 дітей), хворих на ЦД-1, серед яких 60% пацієнтів мали ХХГ та 20 пацієнтів практично здорових, що склали контрольну групу).

Проведені автором дослідження виконані на належному науково-методичному рівні та проведено застосування адекватних методів статистичного аналізу. Обсяг обстежень пацієнтів, залучених до дослідження

був достатнім для вирішення поставлених наукових задач і вироблення обґрунтованих практичних рекомендацій.

Всі висновки дисертаційної роботи і практичні рекомендації логічно випливають з основного змісту. Оpubліковані наукові роботи по дисертації висвітлюють основні її положення та повністю відповідають її змісту.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях.

За отриманими результатами проведеного дослідження опубліковано 37 наукових праць, зокрема 21 у фахових виданнях, внесених до переліку, затвердженого МОН України, з них 14 статей у виданнях іноземних держав, 7 статей у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, одноосібно 8, 12 публікацій у тезах доповідей наукових з'їздів, конгресів і науково-практичних конференцій; отримано 4 деклараційні патенти України.

Структура і загальна характеристика роботи.

Дисертація Ю. В. Гавриленка є завершеною науково-дослідною роботою. Дисертацію викладено українською мовою на 341 сторінці комп'ютерного тексту. Робота складається з титульного аркуша, анотацій, вступу, огляду літературних джерел, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 89 рисунками, 36 таблицями. Список використаної літератури містить 460 робіт, зокрема 284 – кирилицею, 176 – латиницею.

У вступі розглядається актуальність проблеми, визначена мета, основні завдання дослідження, сформульовано новизну і практичне значення отриманих результатів. Вказано особистий внесок дисертанта в проведеної роботі, а також місце і дати оприлюднення та обговорення результатів.

У першому розділі дисертаційної роботи дисертантом проведено аналітичний огляд наукової літератури, який включає всі основні питання щодо сучасних аспектів етіології та патогенезу ЦД-1 і ХТ у дітей, питань ускладнень, клінічного перебігу, діагностики та лікування цих захворювань. В

доступній вітчизняній та закордонній літературі недостатньо даних по цій темі, але автор ретельно вивчив наявні джерела.

У 2 розділі **«Матеріали і методи дослідження»** автором описані проведені методики дослідження, що застосовані ним були при обстеженні пацієнтів. Важливим для вирішення даної проблеми була оцінка стану мікроциркуляторного русла за допомогою мікрориноскопії слизової оболонки носа, капіляроскопії нігтьового ложа (КНЛ) та біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви ока (БМБК) з кореляційним аналізом показників отриманих результатів. Okремо описано сучасні лабораторні дослідження, які застосовано автором, а саме цитохімічне дослідження клітин крові, поєднання бактеріологічного та цитологічного досліджень з лакун піднебінних мигдаликів, метод імунологічного обстеження з дослідженням рівня секреторної форми IgA; визначення рівня цитокінів і лактоферину, а також визначення клітинного складу ротоглоткового секрету. Автором було застосовано метод анкетування та дослідження психоемоційної сфери у дітей, хворих на ХТ і ЦД-1, що носить сучасний характер, а результати дослідження відрізняються новизною, мають важливе теоретичне і практичне значення.

У 3 розділі **«Клінічна характеристика обстежених дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу»** детально описано пацієнтів у групах, представлені дані їх розподілу за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю перебігу основного захворювання при групуванні обстежуваних дітей за рівнем ГК згідно глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}, %). Проведено аналіз супутньої патології та ускладнень серед обстеженої групи дітей, а також станів ендокринної патології у дитячому віці.

За отриманими результатами комплексного обстеження 707 дітей, хворих на ЦД-1, було виявлено наявність ХХГ в 424 пацієнтів (59,97 %), зокрема ХТ діагностовано в 238 осіб (33,6 %), гіпертрофію аденоїдних вегетацій 1-2 ст. – 90 (12,7 %), ХФ – 30 (4,2 %). У 63,2 % обстежених пацієнтів відмічався ГКВР, ГКСО мали 24,4 %, тільки 12,4 % – оптимальний ГК. Тривалість захворювання на ЦД -1 до 6 міс. спостерігалася в 56 (7,9 %) дітей, від 6 місяців до 3 років – 266 (37,6 %), від 3 до 6 років – 174 (24,6 %), від 6 до 16 – 211 (29,8 %).

За результатами проведеного кореляційного аналізу між частотою загострень хронічного тонзиліту (ЗХТ) та рівнем ГК в обстежених пацієнтів основної групи було встановлено прямий кореляційний зв'язок між частими ЗХТ (понад 3 разів на рік) і ГКВР ($r=0,465$; $p<0,01$), рідкими ЗХТ (до 3 разів на рік) ($r=0,415$; $p<0,01$), при ГКСО з частими ЗХТ ($r=0,293$; $p<0,01$), рідкими ЗХТ ($r=0,369$; $p<0,01$).

У 4 розділі **«Клініко-функціональні особливості стану хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу»** автором досліджено функціональний стан ХХГ у дітей, хворих на ЦД-1 з урахуванням віку, статі, тривалості та тяжкості перебігу основного захворювання за рівнем ГК і HbA1c%. Статистично встановлено істотні відмінності HbA1c, холестерину, ЛПВЩ у дітей основної групи у порівнянні з дітьми групи порівняння, що доводить погіршення перебігу ЦД-1 у дітей за наявності ХТ.

При цитохімічних дослідженнях у дітей, хворих на ХТ із ЦД-1 автором було вивчено активності ферментів енергетичного обміну сукцинатдегідрогенази (СДГ) і гідролітичного ферменту кислої фосфатази (КФ) у нейтрофілах та лімфоцитах на основі їх цитохімічного дослідження у клітинах крові. При проведенні цитохімічних досліджень клітин крові було встановлено достовірне зниження СДГ в лейкоцитах, підвищення показника активності СЦК в основній групі для нейтрофілів ($0,85\pm 0,22$), лімфоцитів ($1,27\pm 0,31$) відносно даних групи порівняння-1 (для нейтрофілів – ($0,37\pm 0,18$) ($p<0,05$), лімфоцитів – ($0,53\pm 0,12$) ($p<0,05$)). Ці зміни відображають зниження кількості активних мітохондрій, енергетичного потенціалу клітин і їхнього функціонального стану.

Також у дітей основної групи було встановлене достовірне зменшення активності гідролітичного лізосомального ферменту КФ у цитоплазмі нейтрофілів і лімфоцитів. Водночас спостерігався знижений СЦК для нейтрофілів ($0,286\pm 0,07$) і лімфоцитів ($0,165\pm 0,055$) ($p<0,05$) у пацієнтів основної групи відносно порівняльної (($0,362\pm 0,057$) і ($0,213\pm 0,038$) відповідно ($p<0,05$)).

При вивченні особливостей біохімічних показників у дітей основної та порівняльних груп було встановлено, що не існує статистично значущої різниці між ТГ, ХЛНЩ, МАУ, Т4, ТТГ. Проте за даними статистичного аналізу отриманих результатів було виявлено, що значення показника HbA1c у дітей основної групи було достовірно ($p < 0,05$) більшим ($(10,02 \pm 0,204)$ %), ніж у порівняльній ($(9,488 \pm 0,275)$ %), ЗХС в основній групі становив ($(4,828 \pm 0,1)$ ммоль/л) порівняно з порівняльною ($(4,635 \pm 0,081)$ ммоль/л), ХЛВЩ ($(1,567 \pm 0,035)$ ммоль/л) був достовірно знижений у групі осіб, хворих на ХТ і ЦД-1, порівняно з дітьми з ЦД-1 без патології ЛОР-органів ($(1,649 \pm 0,044)$ ммоль/л). Те, що значення показника рівня ГК (HbA1c), ЗХС при ХТ в пацієнтів основної групи є статистично значуще більшим, а ХЛВЩ зниженим відносно порівняльної, свідчить про значне погіршення перебігу ЦД-1 в дітей за наявності ХТ.

Автором представлено результати досліджень показників місцевого імунітету на основі визначення рівня секреторного імуноглобуліну А, лактоферину, інтерлейкіну 1β , α -інтерферону в ротоглотковому секреті (РГС). За отриманими результатами проведеного дослідження встановлено, що концентрація секреторного IgA в РГС знаходилась на більш високому рівні у дітей, хворих на ЦД-1 у порівнянні з нормою, виявлено зниження концентрації лактоферину, а рівень інтерлейкіну- 1β у РГС у дітей основної групи був удвічі нижчим, ніж у дітей групи порівняння, а також і порівняльної групи 1, що свідчить про імунологічний дисбаланс.

Згідно з поставленими завданнями, були проведені дослідження психоемоційної сфери в пацієнтів, хворих на ХТ і ЦД-1, де використовувались графічна методика “Кактус” М.А. Панфілової, “Неіснуюча тварина” та кольоровий тест Люшера. Аналізуючи отримані результати, в дітей виявили наявність агресії переважно на дорослих (76,2 %), занижену самооцінку (66,7 %), прагнення домашнього захисту (67,5 %), страхи, відчуття незахищеності та тривожності (56,8 %), втомлюваність і виснаженість (64,3 %).

Проаналізувавши результати, отримані в обстежених пацієнтів, хворих на ХТ і ЦД -1, дійшли висновку про необхідність застосування психокорекційної

програми в даній категорії осіб. Після використання корекційної програми за нашою методикою середній показник агресивності в дітей основної групи достовірно ($p < 0,05$) зменшився з 81,6 % до 26,6 %, чого не спостерігалось в групі порівняння, в 2 рази достовірно знизилися прояви вербальної (з 37,8 % до 17,7 %; $p < 0,05$) і спонтанної (з 24,4 % до 13,3 %; $p < 0,05$) агресії. В основній групі також зменшився агресивний самозахист (з 37,8 % до 11,1 %; $p < 0,05$), проте значних достовірних змін у дітей порівняльної групи відмічено не було.

У 5 розділі «**Порушення стану мікроциркуляторного русла при хронічних хворобах глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу**» дисертантом досліджено стан мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на ЦД-1 та його вплив на розвиток ХХГ.

Проведений автором аналіз отриманих даних капіляроскопії нігтьового ложа в залежності від характеру ЛОР-патології встановив, що за наявності ХТ у третини пацієнтів мають різні ступені змін. При ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, були виявлені судинні порушення у вигляді нерівномірності калібру судин (45 %), одиничних мікроаневризм (65 %), міандричної звивистості капілярів (80 %) і венул (50 %), одиничних артеріоло-венулярних анастомозів (35 %). Також спостерігалися позасудинні порушення у вигляді мікрогеморагій (15 %) і периваскулярного набряку (10 %).

Проведені дослідження встановили, що при більшій тривалості захворювання ($(3,68 \pm 0,05)$; $p < 0,05$) в 75,3 % дітей, хворих на ЦД-1, було виявлено хронічну патологію ЛОР-органів, серед якої переважали ХТ (48,5 %), РНК (28,6 %), ВВП (22,9 %). Щодо оцінки тяжкості ЦД-1 за станом ГК в обстежених пацієнтів аналіз результатів підтвердив значний вплив ХТ на підвищення показників HbA_{1c}, причому 61,4 % таких хворих мали рівень ГКВР. Середня тривалість ЦД-1 в основній групі складала $(3,68 \pm 0,05)$ років, порівняння – $(2,8 \pm 0,2)$ років ($p < 0,05$).

При оцінці результатів БМБК у дітей, хворих на ЦД-1 дисертантом було встановлено залежність судинних порушень від характеру ЛОР-патології, особливо при ХХГ. На основі отриманих результатів кореляційного аналізу показників МКРС та БМБК було встановлено прямий кореляційний зв'язок між

сухістю слизової оболонки та наявністю множинних мікроангіопатій ($r=0,349$; $p<0,05$), сакуляцією венул ($r=0,320$; $p<0,05$), між аномальними судинами та наявністю судинних клубочків ($r=0,459$; $p<0,05$), нерівномірністю калібру судин ($r=0,329$; $p<0,05$), сакуляцією венул ($r=0,375$; $p<0,05$). Крім того, показник міандричної звивистості капілярів мав прямий кореляційний зв'язок з наявністю судинних клубочків ($r=0,378$; $p<0,05$), а позасудинні порушення у вигляді геморагій, що визначалися при МКРС слизової оболонки НП в дітей, хворих на ЦД-1, достовірно корелювали з міандричною звивистістю капілярів ($r=0,314$; $p<0,05$) і наявністю аномальних судин ($r=0,378$; $p<0,05$). Отримані кореляційні зв'язки вказують на значне ураження мікроциркуляторного русла за наявності ХТ в дітей із ЦД-1.

У 6 розділі **«Морфо-функціональні особливості тканин і крові у щурів при експериментальному цукровому діабеті 1-го типу»** дисертантом проведено вперше визначення стану вісцеральних лімфатичних вузлів і назальній асоційованій лімфоїдній тканині (NALT), тимусу та селезінки при ЕЦД у піддослідних тварин із встановленими характерними ознаками імунодефіциту та при введення щурам препарату BNO 1030.

За результатами проведеного морфометричного аналізу та гістоструктурних даних експериментального дослідження визначено морфо-функціональні зміни структурних елементів основних імунокомпетентних органів, антиоксидантний статус тканин і крові при ЕЦД і встановлено підвищення життєздатності імунних клітин при введення щурам препарату BNO 1030, а також доведено, що розвиток ЕЦД призводить до зниження маси тіла та підвищення рівня глюкози в крові діабетичних щурів при достовірному зниженні рівню НАД. Таким чином, на основі встановлених змін енергетичних процесів тканин і крові у дослідних тварин при ЕЦД доведено позитивну дію препарату BNO 1030 на перебіг енергетичних процесів, особливо, на основний шлях обміну вуглеводів - гліколіз.

У 7 розділі **«Тактика лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу»** дисертантом приведені власні дані про

ефективність комплексного лікування ХХГ імунореабілітаційним препаратом ВНО 1030 із місцевим застосуванням Повідон-йод.

Автор на основі розробленого методу комплексного консервативного лікування ХТ у дітей з ЦД-1 приходять до висновку, що найліпші результати лікування таких хворих отримані та підтверджені не тільки клініко-експериментальними дослідженнями, але й параклінічними методами: цитохімічними, бактеріологічним, цитологічними та імунологічними дослідженнями, які були детально описані в попередніх розділах роботи.

Застосування у дітей, хворих на ХТ і ЦД-1 запропонованої схеми лікування даної патології зменшує частоту рецидиву захворювання протягом року у 3 рази та супроводжується достовірним зменшенням частоти колонізації піднебінних мигдаликів патогенними бактеріями, з вірогідною тенденцією до зниження рівня НbА1с, що призводить до поліпшення якості життя пацієнтів і в подальшому заслуговує на впровадження в практичну діяльність отоларингологів, ендокринологів і педіатрів.

У розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» автором приведено результати власного дослідження, викладені основні положення дисертаційної роботи та узагальнення отриманих даних. Дисертантом обґрунтовано застосування отриманих результатів для впровадження запропонованого ним методу лікування ХХГ у дітей із ЦД-1 у практичну медицину.

Таким чином, дисертаційна робота Ю. В. Гавриленка виконана на високому методичному рівні при цілком достатньому об'ємі клінічних та параклінічних досліджень.

У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні похибки, невдалі вирази.

У дискусійному плані виникли такі запитання:

1. За якими показниками Ви оцінювали тяжкість перебігу ЦД-1? Чи враховували Ви кількість гіпо- та гіперглікемічних станів у дитини?
2. Оптимальний вік та показання для проведення хірургічного лікування у дітей з ЦД-1 та хронічним тонзилітом, гіпертрофією аденоїдних вегетацій?

3. Які ускладнення Ви спостерігали при проведенні хірургічного втручання на ЛАГК у дітей з ЦД-1? Як Ваші данні співвідносяться з даними літератури?

Однак, вищезазначені зауваження та запитання не є принциповими, які не впливають на загальну позитивну оцінку наукової роботи і носять рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ю. В. Гавриленка на тему «Клініко-лабораторна діагностика та лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу» за своєю актуальністю, проведеними дослідженнями та новизною отриманих даних, що мають важливе теоретичне і практичне значення, є закінченою науково-дослідною роботою, в якій обгрунтовано нове вирішення науково-практичної проблеми – підвищення якості ранньої діагностики та ефективності лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на ЦД-1.

Дисертація відповідає вимогам ДАК МОН України, що висувуються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук п.10 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а її автор Гавриленко Юрій Володимирович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 - «оториноларингологія».

Офіційний опонент:

керівник відділу дитячої ендокринної патології
Інститут ендокринології та обміну речовин
імені В. П. Комісаренка НАМН України,
доктор медичних наук, професор,
заслужений лікар України

О. В. Большова