

## **ВІДЗИВ**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри оториноларингології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України Кіщука Василя Васильовича на дисертаційну роботу Ю. В. Гавриленка «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**

Дисертаційна робота Ю. В. Гавриленка присвячена підвищенню якості діагностики та ефективності лікування хронічних хвороб глотки (ХХГ) у дітей, хворих на ЦД-1 на основі вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання.

Актуальність вибраної теми для наукового дослідження не викликає сумніву, тому що методи діагностики і лікування ХХГ у дітей потребують подальшого удосконалення за допомогою поглибленого вивчення етіологічних, патогенетичних факторів та коморбідного перебігу захворювань на основі застосування сучасних технологій.

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до комплексного плану Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та науково-дослідної роботи кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії за темою “Діагностика та лікування захворювань вуха, горла та носа у дітей” (державний реєстраційний № 0113U002213).

### **ОБГРУНТОВАНІСТЬ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ**

Висновки дисертації ґрунтуються на результатах проведеного комплексного клініко-лабораторного дослідження і достатній кількості спостережень (707 дітей, хворих на ЦД-1, серед яких 60% пацієнтів мали ХХГ (n-424) та 20 пацієнтів

практично здорових, що складала контрольну групу) та експериментальних дослідженнях. Всі дослідження виконані на належному науково-методичному рівні із застосуванням адекватних методів статистичного аналізу. Обсяг обстежень хворих був адекватним для вирішення поставлених наукових задач і вироблення обґрунтованих практичних рекомендацій.

Всі висновки дисертації і практичні рекомендації логічно впливають зі змісту роботи. Опубліковані наукові роботи по дисертації висвітлюють основні її положення і повністю відповідають її змісту.

### **ДОСТОВІРНІСТЬ І НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Дисертація Ю. В. Гавриленка є самостійною науковою роботою. У ній міститься ряд нових даних, які мають важливе теоретичне і практичне значення. Проведені дослідження поглиблюють знання про структуру захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема, свідчать про високу поширеність ХХГ у дітей, хворих на ЦД - 1, серед яких переважає хронічний тонзиліт (ХТ). У роботі досліджено стан мікробіоценозу піднебінних мигдаликів (ПМ) і задньої стінки глотки у дітей, хворих на ЦД-1, як чинника, що сприяє виникненню частих захворювань.

Детально досліджено та встановлено характерні порушення мікроциркуляторного русла за наявності ХТ у даної категорії пацієнтів та проведено кореляційний аналіз зв'язків між показниками слизової оболонки носа та даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви.

Наукова новизна полягає також в тому, що автором вперше у дітей, хворих на ХТ і ЦД-1 вивчено цитологічні особливості стану лакун ПМ та встановлено достовірні відмінності рівню клітинного складу.

Вперше визначено стан вісцеральних лімфатичних вузлів і лімфоїдної тканини, асоційованої з носовою порожниною, виличкової залози і селезінки при експериментальному цукровому діабеті у щурів і встановлено характерні ознаки імунодефіциту, що потребують імунокорекції.

В експериментальній частині проведеного дослідження також було визначено зміни енергетичних процесів і антиоксидантного захисту тканин і крові у дослідних тварин, та доведено виражену позитивну дію препарату ВНО 1030 на перебіг даних процесів.

Новим є те, що на основі отриманих результатів дисертант обґрунтував і розробив новий підхід до комплексного лікування ХХГ у дітей, хворих на ЦД-1, що полягає в ефективному проведенні дітям курсу консервативної терапії ХТ із застосуванням імунореабілітаційного засобу ВНО 1030 в комбінації з місцевою терапією Повідон-йод. Даний спосіб впроваджено в практичну діяльність дитячих отоларингологів та ендокринологів, що сприяє підвищенню ефективності консервативного лікування хворих з даною патологією.

## **ПОВНОТА ВИКЛАДУ ОСНОВНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

За результатами проведеного дослідження дисертантом 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.

## **ОФОРМЛЕННЯ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ СТРУКТУРА**

Дисертація Ю. В. Гавриленка є завершеною науково-дослідною роботою. Дисертаційна робота викладена 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.

Наукове і практичне значення дисертаційної роботи, її високий методичний рівень не викликає сумніву. Підсумки, висновки та практичні рекомендації відповідають меті і основним завданням проведених досліджень.

**Вступ** містить всі необхідні пункти, розглядається актуальність піднятої проблеми, визначена мета та основні завдання дослідження, сформульовано новизну і практичне значення отриманих результатів. Також вказано особистий внесок дисертанта в проведеній роботі, місце і дати оприлюднення та обговорення результатів.

**Перший розділ** дисертаційної роботи – аналітичний огляд наукової літератури (ст. 37-88). Розділ вдало структурований і включає всі основні питання що до сучасних аспектів етіології та патогенезу ЦД-1 і ХТ у дітей, питань ускладнень, клінічного перебігу, діагностики та лікування цих захворювань. Література по даній темі не є чисельною. Проте слід зауважити, що автор ретельно вивчив і досконало знає її, та в кінці розділу приводить резюме, обгрунтовує задачі, які необхідно вирішити у вибраній темі.

Загалом розділ написаний аналітично, відокремлені та підкреслені невіршені питання проблеми дисертаційної роботи.

**Розділ 2** – «Матеріали та методи дослідження» (89-112). У цьому розділі дисертації автором викладені методики дослідження, які були застосовані ним при обстеженні пацієнтів. Крім клінічних методів обстеження хворих, автор проводив оцінку стану мікроциркуляторного русла за допомогою мікрориноскопії слизової оболонки носа, капіляроскопії нігтьового ложа та біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви ока з кореляційним аналізом показників отриманих результатів. Окремий розділ присвячений описанню сучасних лабораторних досліджень, які застосовано автором, а саме цитохімічне дослідження клітин крові, поєднання бактеріологічного та цитологічного досліджень з лакун ПМ, метод місцевого імунологічного обстеження (дослідження рівня секреторної форми IgA; визначення рівня цитокінів: інтерлейкіну-1 $\beta$ , лактоферину й  $\alpha$ -інтерферону, а також визначення клітинного складу ротоглоткового секрету. Автором було застосовано метод анкетування та дослідження психоемоційної сфери у хворих дітей, що також носить сучасний характер, і тому результати дослідження відрізняються новизною, мають важливе теоретичне і практичне значення.

**У розділі 3 «КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ» (113-125)** – описано клінічні критерії відбору пацієнтів у групи, представлені дані розподілу пацієнтів за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю перебігу основного захворювання при групуванні обстежуваних дітей за рівнем глікемічного контролю згідно глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>, %).

Проаналізовані скарги пацієнтів на основі даних проведеного анкетування хворих та їх батьків при ранній діагностиці патології ЛОР-органів, що на початку дослідження сприяло визначенню структури захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на ЦД-1. Автором проведено аналіз супутньої патології та ускладнень у обстеженої групи хворих.

**У розділі 4 «КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНИХ ХВОРОБ ГЛОТКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ» (ст. 126 – 171)** приведені дані власних досліджень щодо функціонального стану ХХГ у дітей із ЦД-1 з урахуванням віку, статі, тривалості та тяжкості перебігу основного захворювання за рівнем глікемічного контролю і глікованого гемоглобіну. Визначені статистично істотні відмінності глікованого гемоглобіну, холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності у дітей основної групи порівняно з хворими порівняльної групи, що свідчить про значне погіршення перебігу ЦД-1 у них за наявності ХТ.

На основі даних проведених лабораторних досліджень при ХТ у дітей на тлі ЦД-1 автором було вивчено активність основних ферментів енергетичного обміну сукцинатдегідрогенази і гідролітичного ферменту кислої фосфатази у нейтрофілах та лімфоцитах на основі їх цитохімічного дослідження у клітинах крові. Результати дослідження їх активності (в умовних одиницях яскравості) вказали на достовірне підвищення сукцинатдегідрогенази ( $(0,26 \pm 0,03)$ ;  $p < 0,05$ ) в основній групі проти  $(0,52 \pm 0,04)$  у порівняльній і  $(0,35 \pm 0,05)$  у контрольній. Активність кислої фосфатази в лімфоцитах крові була достовірно ( $p < 0,05$ ) зниженою  $(0,73 \pm 0,32)$  проти  $(2,24 \pm 0,44)$  у групі порівняння та  $(1,3 \pm 0,05)$  у контрольній, а рівень активності лужної фосфатази в досліджуваних групах не

мав достовірних відмінностей. Отже, в обстежених хворих спостерігається схильність до катаболічних процесів, змінюється синтез антитіл, знижуються фагоцитарна активність макрофагів і лейкоцитів, регенераційна здатність усіх тканин і бар'єрна функція слизових оболонок. Водночас ХТ посилює метаболічні порушення, призводить до декомпенсації вуглеводного обміну та кетоацидозу, які зі свого боку погіршують перебіг патологічного процесу в ПМ.

У дітей, хворих на ХТ і ЦД-1 виділено 54 штамів мікроорганізмів, що в середньому склало  $1,5 \pm 0,3$  ізоляту на одного обстежуваного хворого пацієнта. У контрольній групі порівняння цей показник склав 26 представників зі середнім кількісним показником видової персистенції 1,6 ( $p < 0,05$ ). Згідно отриманих автором результатів обстеження у дітей, хворих на ХТ і ЦД-1 незалежно від його стадії, досліджуваний біотоп активно колонізували представники гноєрідних коків –  $\beta$ -гемолітичний стрептокок виділено у 12% дітей в кількості  $1g \ 6$  КУО/г, плазмокоагулюючі стафілококи (в найбільшій кількості *Staphylococcus aureus*) – у 61% в кількості –  $1g \ 4,01-4,82$  КУО/г.

Разом з дослідженням мікробного складу піднебінних мигдаликів при ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, були вивчені та визначені цитологічні особливості вмісту лакун. Проведений статистичний аналіз отриманих даних цитологічного дослідження з лакун ПМ у пацієнтів основної групи з урахуванням у них глікемічного контролю встановив наступні результати. При ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, з глікемічним контролем високого ризику достовірним ( $p < 0,01$ ) було збільшення низького (49,1 %) і середнього (45,6 %) рівнів кількісних показників цитологічного складу з лакун порівняно з високим (5,3 %) рівнем клітин. Аналогічна тенденція була встановлена у хворих на ХТ із ЦД-1 при глікемічному контролі субоптимальному та оптимальному.

У розділі представлено також результати досліджень показників місцевого імунітету: рівня секреторного імуноглобуліну А, лактоферину, інтерлейкіну  $1\beta$ ,  $\alpha$ -інтерферону в ротоглотковому секреті. В результаті проведеного дослідження виявлено, що концентрація sIgA в ротоглотковому секреті знаходилась на більш низькому рівні у дітей, хворих на ЦД-1 в порівнянні з нормою, зниження концентрації лактоферину, а рівень інтерлейкіну  $1\beta$  в ротоглотковому секреті у

дітей основної групи був вдвічі нижчим, ніж у дітей порівняльної групи – діти з ЦД-1 без ХТ, а також і порівняльної групи 1 – діти з ХТ без ЦД-1. Вміст  $\alpha$ -інтерферону в ротоглотковому секреті дітей, хворих на ХТ із ЦД1 був достовірно більш ніж у двічі вищим ( $p=0,05$ ) порівняно з групами порівняння.

Дані проведеного обстеження психоемоційного стану пацієнтів на основі використаних психодіагностичних методик і з урахуванням тяжкості та тривалості захворювання у дітей, хворих на ХТ із ЦД-1 встановили, що у більшості дітей (56,8%) спостерігаються страхи, відчуття незахищеності та тривожності, втомлюваність, виснаженість (64,3%). знижена самооцінка у (66,7 %). Після використання психокорекційної програми тривожність у дітей основної групи достовірно ( $p<0,01$ ) зменшилася з 68,9 % до 15,5 %, чого не спостерігалось в групі порівняння, в 3 рази достовірно знизилася показники виснаження (з 86,6 % до 28,9 %;  $p<0,05$ ), 4 (з 20 % до 4,4 %;  $p<0,01$ ) – наявність проблем і труднощів у спілкуванні, що доцільно для застосування в дітей з метою попередження виникнення вищеописаних станів і поліпшення якості життя пацієнтів.

**У 5 розділі «ПОРУШЕННЯ СТАНУ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ХРОНІЧНИХ ХВОРОБАХ ГЛОТКИ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ»** (ст. 172 – 192) дисертант приводить дані вивчення стану мікроциркуляторного русла у обстежених дітей та його впливу на розвиток ХХГ. Проведений автором аналіз даних капіляроскопії нігтьового ложа залежно від характеру патології ЛОР-органів показав, що за наявності ХТ у третини пацієнтів мають різні ступені змін (20%-30%-35%), при виявленні рецидивуючих носових кровотеч більше виражена III ступінь (33,3%), а I і II ступені складають по 25%. При викривленні перегородки носа залежність ступеня порушень мікроциркуляції зворотна (при I ст - 37,5% при III ст - 12,5% хворих дітей).

Показники біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви при ХТ у дітей, хворих із ЦД-1 встановили наявність судинних і позасудинних порушень мікроциркуляції. У частини обстежених дітей було виявлено присутність аномальних судин (2,84 % справа і 1,13 % зліва), котрі були представлені окремими варикозно розширеними судинами, сіткою дрібних судин, капілярів. Міандрична звивистість капілярів у основній групі пацієнтів була діагностована у 6 % справа і 7,95 % зліва.

Враховуючи результати проведених автором досліджень, було встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками мікрориноскопії слизової оболонки носа, таких як сухість слизової оболонки з наявністю множинних мікроангіопатій ( $r=0,349$ ,  $p<0,05$ ) і сакуляцією венул ( $r=0,320$ ,  $p<0,05$ ) за даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви. А також, кореляційний зв'язок між аномальними судинами і наявністю судинних клубочків ( $r=0,459$ ,  $p<0,05$ ), нерівномірністю калібру судин ( $r=0,329$ ,  $p<0,05$ ) і сакуляцією венул ( $r=0,375$ ,  $p<0,05$ ), крім того показник міандритичної звивистості капілярів мав прямий кореляційний зв'язок з наявністю судинних клубочків ( $r=0,378$ ,  $p<0,05$ ). Отримані кореляційні зв'язки вказують на значне ураження мікроциркуляторного русла на тлі хронічної патології ЛОР-органів у дітей, хворих на ЦД-1, особливо за наявності в них ХТ.

**У розділі 6 «МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИН І КРОВІ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 1-ГО ТИПУ» (ст. 193 – 223) дисертантом вперше визначено стан вісцеральних лімфатичних вузлів і лімфоїдної тканини, асоційованої з носовою порожниною, вилочкової залози і селезінки при експериментальному цукровому діабеті у щурів зі встановленими характерними ознаками імунодефіциту та за умови введення їм препарату BNO 1030.**

На основі експерименту показано морфо-функціональні зміни структурних елементів основних імунокомпетентних органів – тимус, селезінка, вісцеральні лімфатичні вузли та лімфоїдна тканина, асоційована з носовою порожниною із визначенням про/антиоксидантного статусу за експериментального цукрового діабету і встановлено підвищення життєздатності імунних клітин за умов введення препарату BNO 1030; доведено, що розвиток експериментального цукрового діабету достовірно призводить до зниження маси тіла та підвищення рівня глюкози в крові діабетичних щурів при достовірному зниженні рівню нікотинамідаденіндинуклеотиду в крові на 24%.

Визначено зміни енергетичних процесів тканин і крові у дослідних тварин при експериментальному цукровому діабеті та доведено позитивну дію препарату BNO 1030 на перебіг енергетичних процесів, особливо, на основний шлях обміну



вуглеводів гліколіз.

**Розділ 7 «ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ХВОРОБ ГЛОТКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ»** (ст. 224 – 249) є логічним продовженням попередніх розділів, де дисертант приводить дані про комплексне лікування ХХГ імунореабілітаційним препаратом ВНО 1030 із місцевим застосуванням антисептичного розчину Повідон-йод.

Ю. В. Гавриленко на основі розробленого методу комплексного консервативного лікування ХТ у дітей із ЦД-1 приходять до висновку, що найліпші результати лікування таких хворих отримані та достовірно підтверджені не тільки клініко-експериментальними дослідженнями, але й параклінічними методами: цитохімічними, бактеріологічним, цитологічними та імунологічними дослідженнями.

Використання запропонованої схеми імунореабілітації ХТ у дітей, хворих на ЦД-1 зменшує частоту рецидиву захворювання протягом року у 3 рази, що супроводжується достовірним зменшенням частоти колонізації ПМ патогенними бактеріями, з вірогідною тенденцією до зниження рівня показника тяжкості перебігу ЦД-1 – глікованого гемоглобіну, що призводить до поліпшення якості життя пацієнтів. Слід зауважити, що даний метод лікування ХХГ у дітей, хворих на ЦД-1 заслуговує впровадження в практичну діяльність отоларингологів. Для цього слід підготувати в подальшому методичні рекомендації.

**У заключній частині дисертації «АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ»** (ст. 250 – 277) підсумовані результати дослідження автора, викладені основні положення дисертаційної роботи та узагальнення отриманих даних. Дисертант обґрунтовує доцільність використання отриманих результатів для подальших наукових досліджень та широкого впровадження запропонованого ним методу лікування ХХГ у дітей, хворих на ЦД-1 у практичну медицину.

Публікації автора достатньо характеризують дисертаційний матеріал, а автореферат відображає основний зміст роботи. Дисертаційна робота й автореферат написані грамотно, логічно читаються, клінічний матеріал всебічно

характеризує дану проблему.

Закінчується дисертаційна робота 10 висновками та 5 практичними рекомендаціями, які логічно випливають із результатів проведених автором досліджень та відповідають поставленим завданням і є достатньо обґрунтованими. Достовірно доведено переваги ефективності запропонованого консервативного лікування ХХГ у дітей із ЦД-1 над хірургічним лікуванням.

Незважаючи на високий методичний рівень дисертації, наукова робота не позбавлена деяких зауважень, а саме: зустрічаються поодинокі орфографічні помилки, надмірна насиченість тексту цифровими даними.

З дискусійних запитань, на мій погляд, є наступні:

1. Чи залежить клінічний перебіг ХХГ із цукровим діабетом 1-го типу у хворих різного віку?
2. Чому препарат ВНО 1030 був обраний Вами?
3. У результатах імунологічного дослідження у Ваших хворих основної групи було підвищення альфа інтерферону. Чим Ви можете пояснити таке підвищення його рівня?

Вищезазначені окремі зауваження та запитання не є принциповими та не впливають на загальну позитивну оцінку наукової роботи і носять рекомендаційний характер.

## **ВИСНОВОК**

За актуальністю, обсягом і глибиною проведених досліджень, новизною отриманих даних, які мають теоретичне і практичне значення, дисертаційна робота Ю. В. Гавриленка «Клініко-лабораторна діагностика та лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій обґрунтована сучасними клініко-лабораторними та експериментальними методами комплексна консервативна терапія хронічних хвороб глотки у дітей, що в сукупності є новим вирішенням науково-практичної проблеми – підвищенням якості ранньої діагностики та ефективності лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на ЦД-1.

Дисертація відповідає вимогам ДАК МОН України, що висуваються 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:  
Завідувач кафедри оториноларингології  
Вінницького національного медичного  
університету імені М.І. Пирогова МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

В. В. Кіщук