

ВІДЗИВ

офіційного опонента завідувача кафедри отоларингології та офтальмології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора Яшана Олександра Івановича на дисертаційну роботу Гавриленка Юрія Володимировича «Клініко-лабораторна діагностика та лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу», подану на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 - оториноларингологія

Актуальність дослідження. Хронічні хвороби глотки у дітей посідають одне з найвагоміших місць серед ЛОР захворювань у багатьох розвинених країнах світу. Вони викликають виникнення і розвиток інших важких хвороб серця, нирок і суглобів. Відомо, що піднебінні мигдалики в нормі беруть активну участь у формуванні місцевого та гуморального імунітету. Та при запаленні піднебінні мигдалики самі стають місцем розмноження бактерій, причиною перманентної сенсибілізації організму дитини. Мікроекологічні порушення нормального мікробіоценозу слизової оболонки ВДШ та недостатня елімінація ендогенної мікрофлори може призводити до активації умовно-патогенних мікроорганізмів та виникнення патологічних процесів у інших органах і системах.

Одним з найпоширеніших ендокринологічних захворювань дитячого організму є цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1). Він нерідко спричиняє виникнення та розвиток та інших захворювань та може стати причиною інвалідизації пацієнтів. Дуже цікавим і актуальним є дослідження: як впливає лікування хронічних хвороб глотки на перебіг цукрового діабету, чи як впливає лікування цукрового діабету на перебіг хронічних хвороб глотки.

Тому **мета**, поставлена Ю.В. Гавриленком «Підвищення якості ранньої діагностики й ефективності лікування хронічних хвороб глотки в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, на основі визначення клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання та шляхом застосування комплексної терапії» є актуальною і обґрунтованою. Завдання висунуті дисертантом (9) конкретні та відповідають головній меті дослідження, використані методики сучасні та інформативні, що дозволяють отримати об'єктивні дані про предмет дослідження.

Правильно визначено дисертантом **об'єкт дослідження**: хронічний тонзиліт, хронічний фарингіт (а не цукровий діабет); а також **предмет** дослідження: мікробіоценоз ПМ і задньої стінки глотки, щільність мікробної колонізації, цитологічні зміни клітинного складу лакун ПМ, стан мікроциркуляторного русла слизової оболонки носа, бульбарної кон'юнктиви ока, капіляроскопії нігтьового ложа (КНЛ), психоемоційний стан, показники місцевого імунітету до та після лікування ХХГ. В експерименті – вміст живих, апоптотичних і некротичних клітин, активних форм кисню (АФК) в лейкоцитах крові, активність супероксиддисмутази (СОД) в сироватці крові, вміст никотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) в периферичній крові, комплекс гістологічних і морфологічних змін лімфатичних вузлів, виличкової залози та селезінки піддослідних тварин при експериментальному цукровому діабеті (ЕЦД) та за умови введення препарату BNO 1030.

Методи дослідження, використані дисертантом: клінічні (анамнез, огляд, спостереження в динаміці, результати лікування), інструментальні (ендоскопічні), дослідження психоемоційного стану, лабораторні (біохімічні, мікробіологічні, цитологічні, гістохімічні, імунологічні), експериментальні та методи статистичного аналізу отриманих даних.

У назві дисертації відображена кінцева мета дослідження: «клініко-лабораторна діагностика та лікування ...», а також об'єкт дослідження «хронічні хвороби глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу».

Дисертаційна робота Ю.В. Гавриленка є частиною комплексного плану Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) 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 термін виконання 2013 – 2015) рр.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Робота ґрунтується на аналізі даних, отриманих у 707 пацієнтів різних вікових груп, хворих на ЦД-1, серед яких основну групу для подальшого дослідження

склали 238 дітей з ХТ на тлі ЦД-1 для визначення клініко-функціональних особливостей та оцінки ефективності проведеної комплексної терапії. Порівняльні групи для поглибленого клініко-інструментального, імунологічного та мікробіологічного досліджень включали дітей, хворих на ЦД-1 без ХТ (n=60) і з ХТ без ЦД-1 (n=20). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб. Робота містить також експериментальну частину з моделюванням ЕЦД та визначенням впливу імунокорекції препаратом BNO 1030 на органи та системи щурів, а також можливості його клінічного застосування у дітей пацієнтів з ХХГ. У 87 дітей з ХТ, хворих на ЦД-1, які повністю пройшли обстеження та в яких було вивчено та проаналізовано лікувальну дію препарату BNO 1030 у різних поєднаннях з Повідон-йодом. Досліджено ефективність комплексної терапії в групах пацієнтів з рідкими (n=22), частими (n=23) загостреннями ХТ та контрольних (n=42).

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на великому клінічному матеріалі, даних лабораторних досліджень та статистичному аналізі.

Всі матеріали дослідження оброблені за допомогою сучасних статистичних методів, що використовуються в медичних дослідженнях, а кількісна оцінка показників під час обробки результатів, в усіх без винятку розділах досліджень, дозволила пошукачеві обґрунтовано і достовірно формулювати положення роботи, висновки і давати рекомендації.

Кількість спостережень достатня, тому обґрунтованість і достовірність положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

Таким чином, сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та рекомендації є обґрунтованими, їх достовірність забезпечена достатнім обсягом дослідження за рахунок власних спостережень. Дисертаційна робота Ю.В. Гавриленка виконана відповідно до стандартів міжнародних клінічних обстежень “Якісна клінічна практика – Goodclinical Practice (GCP)”, що дозволяють забезпечити надійність клінічних результатів досліджень.

Наукова новизна, теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає у тому, що дисертант обстеживши дітей, хворих на ЦД-1, у 60 % виявив ХХГ, серед яких превалював ХТ (33,6 %), при цьому частота захворювання ХТ при ЦД-1, залежить від рівня глікемічного контролю (ГК) та від тяжкості перебігу, не пов'язана з тривалістю цукрового діабету.

Автор доповнив наукові знання про мікробіологічний статус ПМ при ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, та виявив зміщення мікробного спектра у бік більш патогенних форм мікроорганізмів.

Ю.В. Гавриленко дослідив психоемоційний стан дітей, хворих на ХТ з ЦД-1, і встановив, що в 56,8 % з них спостерігаються страхи, відчуття незахищеності та тривожності, 64,3 % - мають втомлюваність і виснаженість, 66,7 % – занижену самооцінку, а проведення психокорекційної програми достовірно зменшує у них прояви агресивності.

Пошукач вперше визначив стан вісцеральних лімфатичних вузлів і лімфоїдної тканини, асоційованої з носовою тканиною (NALT), виличкової залози та селезінки при ЕЦД у щурів зі встановленими характерними ознаками імунодефіциту та їх відновленням на 20 % за умови введення препарату BNO 1030, а також встановив морфофункціональні зміни тимуса, селезінки, вісцеральних лімфатичних вузлів і NALT – з визначенням антиоксидантного статусу при ЕЦД, а також підвищення життєздатності імунних клітин при застосуванні BNO 1030.

Дисертант показав, 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.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає у розкритті автором патогенетичних факторів розвитку хронічного тонзиліту у дітей, хворих на цукровий діабет.

Практичне значення полягає в тому, що дисертант показав доклінічні про-

яви ХХГ у дітей, хворих на ЦД-1, а також визначив додаткові клініко-лабораторні діагностичні критерії об'єктивної оцінки ХТ у дітей, хворих на ЦД-1.

Повнота викладення матеріалів дисертації в авторефераті і опублікованих працях

Автореферат за обсягом і змістом відповідає вимогам ДАК України. Автореферат дисертації дає повне уявлення про методи виконання роботи, розробку нових підходів до проблеми та повністю відображає основи змісту дисертації.

Ю.В. Гавриленко за результатами дослідження опублікував 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, отримав 4 деклараційні патенти України. Основні положення дисертації було викладено й обговорено на чисельних міжнародних, національних, галузевих та регіональних конференціях, конгресах та форумах.

Загальна характеристика роботи.

Дисертація Ю.В.Гавриленка викладена українською мовою на 341 сторінці комп'ютерного тексту. Вона 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. Робота ілюстрована 89 рисунками, 36 таблицями. Список використаної літератури містить 460 джерел, зокрема 284 – кирилицею, 176 – латиницею. Оформлення дисертації цілком відповідає вимогам ДСТУ та ДАК України.

Коротка характеристика змісту окремих розділів дисертації.

У **вступі** обґрунтована актуальність обраної теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, наведена інформація щодо наукової новизни, теоретичного та практичного значення дисертаційної роботи.

В **першому розділі** «Аналітичний огляд наукової літератури» (52 ст) пошукач аналізує дані вітчизняної та світової літератури щодо цукрового діабету 1-го типу та його ускладнень у дітей і підлітків, а також зміни ЛОР-органів у таких

дітей та інфекційні чинники у патогенезі цукрового діабету 1-го типу. У цьому ж розділі автор описує існуючі експериментальні моделі цукрового діабету у тварин і вплив гіперглікемії на їхні органи та системи, а також характеризує сучасні підходи до діагностики та лікування хронічних хвороб глотки у дітей. Виділяє питання, що залишаються недостатньо освітленими і потребують подальшого вивчення.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» дисертації присвячено опису методів і матеріалів дослідження, які необхідні для виконання поставленої мети та завдань. У розділі детально описана загальна характеристика обстежених хворих і дизайн дослідження, методи клінічного дослідження: анкетування, дослідження слухової та нюхової функцій, психоемоційної сфери, стану мікроциркуляторного русла капіляроскопії нігтьового ложа, біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви, мікрориноскопії слизової оболонки порожнини носа. Лабораторні дослідження, подані у цьому розділі включили опис біохімічних, цитохімічних, мікробіологічних, імунологічних, цитологічних досліджень. Окремі підрозділи присвячені етичним аспектам проведеного клініко-лабораторного дослідження, а також методиці проведення та методичному підґрунтю експериментального цукрового діабету в щурів.

Статистичні методи дослідження, застосовані при обробці результатів обстеження хворих. Достовірність відмінностей між порівнювальними групами автор визначав за допомогою параметричного критерію Ст'юдента та непараметричного критерію Манна-Уїтні. Для виявлення відмінності між двома групами при мінімальних значеннях вибірок і порівнянні за якісними показниками, вираженими у відсотках, дисертант застосував метод кутового перетворення Фішера.

В третій розділ містить клінічну характеристику обстежених дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. Описані методики обстеження, супутні захворювання, патологія ЛОР-органів та ускладнення. Автор встановив, що ХТ у хворих на ЦД-1 зустрічається частіше (33,6 %) за інші хронічні хвороби глотки і виникає на ранніх етапах захворювання, коли ускладнення з боку інших органів і систем ще відсутні.

В четвертому розділі автор аналізує стан ЛОР-органів у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, залежно від тяжкості та тривалості захворювання, особливості біохімічних та цитохімічних показників крові у таких пацієнтів. Він виявив достовірне збільшення глікованого гемоглобіну ($(10,02 \pm 0,204) \%$), холестерину ($(4,635 \pm 0,081)$ ммоль/л), холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($(1,567 \pm 0,035)$ ммоль/л) ($p < 0,05$), що свідчить про значне погіршення перебігу цукрового діабету 1-го типу в дітей за наявності хронічного тонзиліту. Встановив також достовірне зниження сукцинатдегідрогенази у лейкоцитах крові, підвищення показника активності середнього цитохімічного коефіцієнту для нейтрофілів ($(0,85 \pm 0,22)$; $p < 0,05$), лімфоцитів ($(1,27 \pm 0,31)$; $p < 0,05$) порівняно з групою порівняння-1 (для нейтрофілів – $(0,37 \pm 0,18)$ ($p < 0,05$), лімфоцитів – $(0,53 \pm 0,12)$ ($p < 0,05$)).

Мікробіологічне дослідження піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1-го типу виявило, що щільність мікробного обсіменіння лакун піднебінних мигдаликів при хронічному тонзиліті у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, складає $\lg(3,86 \pm 0,78)$ КУО/г порівняно з пацієнтами з цукровим діабетом 1-го типу без хронічного тонзиліту ($\lg(3,35 \pm 0,43)$ КУО/г;). Різниця недостовірна, а мікробне число менше 5 означає, що це мікрофлора не викликає патологічний процес. У мікробіоценозах, знайдених автором у дітей основної групи, що включали у себе два і більше представників умовно-патогенних мікроорганізмів, треба було показати абсолютне число персистуючих мікробів (а не відносне у %: «*Staphylococcus aureus* (61 %), *Klebsiella pneumoniae* (22 %), *Streptococcus pyogenes* (12 %)»), щоб було зрозуміло їх роль у виникненні запальної реакції (висновок 4). Цитоморфологічні дослідження вмісту лакун піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1-го типу у дітей, з глікемічним контролем високого ризику, було встановлене достовірне ($p < 0,01$) збільшення низького (49,1 %) і середнього (45,6 %) рівнів клітинного складу лакун порівняно з високим (5,3 %) рівнем клітин. У цьому висновку (5) треба було дати порівняння з контрольною групою.

Аналіз ротоглоткового секрету, виконаний автором, виявив що у при хронічному тонзиліті у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, та без хронічного тонзиліту достовірно ($p=0,05$) відрізняються, що проявляється зниженням рівня концентрації секреторного імуноглобуліну А, лактоферину та вдвічі рівня інтерлейкіну- 1β і більш ніж удвічі підвищенням вмісту α -інтерферону порівняно з групою порівняння.

Дисертант показав, що психоемоційний стан дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу та хронічний тонзиліт, характеризуються наявністю в 56,8 % пацієнтів страхів, відчуття незахищеності та тривожності, 64,3 % – втомлюваності та виснаженості, 66,7 % – зниження самооцінки. Після застосування психокорекційної програми в них достовірно знижуються показники агресивності та фрустраційних реакцій.

Розділ гарно ілюстрований таблицями та малюнками, що значно полегшує сприйняття матеріалу.

П'ятий розділ присвячений вивченню стану мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, та його впливу на розвиток хронічних хвороб глотки. За даними капіляроскопі нігтьового ложа біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви мікрориноскопичного дослідження гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки носа автором 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 ($r=0,378$; $p<0,05$). Всі ці дані вказують на значне ураження мікроциркуляторного русла за наявності хронічного тонзиліту в дітей, хворих на ЦД-1.

Шостий розділ містить дані про: антиоксидантний статус крові при експериментальному цукровому діабеті у щурів; стан енергетичних процесів, фагоцитарної активності лейкоцитів крові, імунокомпетентних органів, а також дані про морфофункціональні особливості вісцеральних лімфатичних вузлів і лімфоїдної тканини, асоційованої з носовою порожниною, в щурів при експериментальному цукровому діабеті. Дисертант виявив збільшення об'єму мозкової речовини тимуса на 15 % і білої пульпи в паренхімі селезінки на 20 %, перерозподіл зон антиген-незалежної диференціації лімфоцитів,. У вісцеральних лімфатичних вузлах і назальній асоційованій лімфоїдній тканині – зростання кількості ретикулоепітеліоцитів, об'ємних показників ядер і строми. Перераховані вище явища є признаками імунодефіциту. Введення препарату BNO 1030 сприяло відновленню клітинної структури тимуса та селезінки, появи гермінативних центрів у кірковій речовині лімфатичних вузлів і назальній асоційованій лімфоїдній тканині, а також підвищувало вміст нікотинамідаденіндинуклеотиду в крові тварин на 24 %, що свідчило про його позитивну дію на перебіг енергетичних процесів, особливо основний шлях обміну вуглеводів

У розділі 7 міститься опис та оцінка комплексного методу консервативного лікування хронічного тонзиліту в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, за допомогою розробленої автором методики, яка поєднує загальну імунокорекцію з застосуванням неспецифічного імуномодулятора BNO 1030 та розчину локальної дії Повідон-йод. Віддалені результати такого лікування, в порівнянні з традиційним консервативним лікуванням, виявили достовірне зменшення частоти рецидиву хронічного тонзиліту протягом року в 3 рази ($p < 0,05$) з тенденцією до зменшення рівня глікованого гемоглобіну. Комплексне лікування хронічного фарингіту дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, привело до достовірної позитивної динаміки відновлення рівня мономерної форми імуноглобуліну А, і до підвищення рівня інтерлейкіну-1 β .

Аналіз та узагальнення дослідження впливають із наведеного у дисертації науково-аналітичного матеріалу і об'єктивно відбивають його зміст, наукові факти й закономірності.

Висновки дещо громіздкі, але дають відповідь на поставлені задачі та відображають основні положення дисертації.

Автореферат відповідає тексту дисертації.

Зауваження:

1. Робота містить русизми, невдалі вислови та довгі речення, які важко зрозуміти.
2. Текст, як дисертації так і автореферату, перевантажений скороченнями, у деяких реченнях по 7-8 скорочень, що дуже обтяжує сприйняття матеріалу.
3. У висновку 1 не зрозуміло які кореляційні зв'язки виявив автор між хронічним тонзилітом і цукровим діабетом 1 типу.
4. У висновках 2 та 5 слід було дати порівняння біохімічних показників або даних цитологічного дослідження між групою дітей хворих на хронічний тонзиліт з цукровим діабетом 1-го типу та групою порівняння (або нормою).

Запитання:

1. Чи були у обстежених Вами хворих дітей аденоїди?
2. Чому група дітей, у яких Ви виявили аденоїди (Табл 3.6 в дисертації) не знайшла свого відображення у авторефераті?

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Підсумовуючи рецензію дисертації Гавриленка Ю.В. «Клініко-лабораторна діагностика та лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу», її автореферату, а також праць, опублікованих за темою дисертації, можна зробити наступний висновок. Результати проведених досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.19 – оториноларингологія і є завершеною науковою працею.

Дисертаційна робота написана за традиційною, доступною до сприйняття формою, присвячена актуальній темі, виконана на високому методологічному рівні, з використанням достатнього фактичного матеріалу.

Дисертація відповідає вимогам ДАК Міністерства освіти і науки України пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, завідувач кафедри отоларингології та офтальмології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

проф. О.І. Яшан