

## **ВІДЗИВ**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Косаковського  
Анатолія Лук'яновича на кандидатську дисертацію Герасимюка  
Максима Ілліча «Оптимізація діагностики та вибору методу лікування  
хворих на хронічний тонзиліт шляхом визначення субпопуляційного  
складу лімфоцитів у крові та тканині мигдаликів», поданої до офіційного  
захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 при ДУ «Інститут  
отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» за  
спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія**

**Актуальність теми.** Проблема хронічного тонзиліту була і продовжує залишатися у центрі уваги отоларингологів уже протягом багатьох десятиліть, оскільки серед усіх можливих вогнищ інфекції мигдалики займають чільне місце як за частотою, так і за різноманітністю патогенних впливів. Захворюваність на хронічний тонзиліт сягає від 4-6% до 15,8% серед усього населення, причому в загальній структурі захворюваності вона складає 5-10%. Незважаючи на розробку сучасних методів діагностики і лікування, проблема хронічного тонзиліту і надалі залишається ще далекою від свого остаточного вирішення. Відчувається недостатність об'єктивних критеріїв діагностики даного захворювання. Водночас, більшість з існуючих суб'єктивних і об'єктивних ознак хронічного тонзиліту є ще недостатньо інформативними і нерідко можуть бути розцінені як прояв інших захворювань.

За браком чітких показань до тактики лікування іноді досить складно провести межу між ступенем ураження мигдаликів, коли ще може бути ефективною консервативна терапія і коли вже неможливо уникнути оперативного втручання. Разом з тим, тонзилектомія не завжди забезпечує після ліквідації патологічного процесу в глотці припинення аутоімунних реакцій. Зокрема, після тонзилектомії спостерігаються неодноразові загострення, погіршення загального стану, а також ускладнення перебігу алергічного риніту. Тому у лікуванні хронічної запальної патології верхніх дихальних шляхів повинна бути спрямованість на методи імунної реабілітації

пацієнтів. Звідси питання про максимально ефективну терапію тонзиліту залишається відкритим, а необхідність продовження пошуку нових методів лікування і контролю має перспективу.

**Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення і висновки дисертаційної роботи Герасимюка Максима Ілліча цілком відповідають меті та завданням дослідження та ґрунтуються на фактичному матеріалі, отриманому при аналізі і дослідженні репрезентативної кількості карт стаціонарних хворих (272) та обстежених пацієнтів (88 хворих і 15 практично здорових осіб).

**Достовірність і новизна отриманих результатів.** Під час виконання роботи дисертантом застосовано комплекс класичних і сучасних методів дослідження: стандартизоване клінічне; клініко-лабораторне; проточна цитофлюорометрія; імуноферментний аналіз, гістологічне, морфометричне і статистичний аналіз цифрового матеріалу. Дисертантом проведений достатньо глибокий пошук і аналіз сучасної наукової літератури.

Наукова новизна полягає у тому, що у роботі проведено комплексне дослідження і прослідковано взаємозв'язок між зміною рівнів та співвідношень різних субпопуляцій лімфоцитів, станом апоптозу і некрозу лімфоцитів у клітинному зв'язі з тканини піднебінних мигдаликів і периферичній крові, а також проведено їх співставлення з рівнем прозапальних (інтерлейкін-4) і протизапальних (гамма-інтерферон) цитокінів та клінічними даними за бальною оцінкою. Уточнено дані про зв'язок морфологічних змін у видалених мигдаликах із співвідношенням рівнів апоптозу та некрозу як безпосередньо у видаленій лімфоїдній тканині так і крові хворих.

Достовірність отриманих результатів науково-практичного дослідження не викликає сумнівів, докладно описано в методах обстеження, базується на достатній кількості проведених дослідів, адекватно оброблено методами

варіаційної статистики.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, з них 1 стаття у закордонному науковому періодичному виданні, 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у інших виданнях та 8 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, крім того, отримано 2 патенти України на корисну модель. У цих публікаціях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи.

Автореферат дисертації дає повне уявлення про методи виконання роботи, розробку нових підходів до проблеми та повністю відображає зміст дисертації.

**Оформлення дисертації та її структура.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 172 сторінках принтерного тексту, написана згідно до загальноприйнятих вимог. Структурно робота складається з анотації (українською і англійською мовами), змісту, переліку умовних позначень і основної частини, яка включає: вступ, огляд літератури, розділ матеріали і методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації і список використаних джерел наукової літератури, який містить 296 посилань, у тому числі 221 кирилицею та 75 – латиницею. Робота проілюстрована 18 таблицями та 18 рисунками.

В “Анотації” коротко викладено основну суть дисертаційної роботи, а також подано список публікацій дисертанта в яких відображено її основні результати.

У “Вступі”, який викладений на 9 сторінках, дисертант обґрунтовує актуальність теми, відображає її зв'язок з науковими програмами кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії ДНВЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,

формулює мету і завдання дослідження, відмічає наукову новизну та теоретичне і практичне значення отриманих результатів, вказує на матеріали апробації і публікації по темі дисертації.

Розділ “Огляд літератури” викладено на 23 сторінках принтерного тексту, що не перевищує 20 % основного тексту роботи. Автор дає повну характеристику стану проблеми на сьогоднішній день, аналізує наукові дані першоджерел, в яких розглянуто сучасні уявлення про поширеність хронічного тонзиліту, патогенетичні механізми його розвитку, особливості морфологічних змін та наслідки. Відмічено особливості змін субпопуляційного складу лімфоцитів, рівня прозапальних і протизапальних цитокінів, співвідношення апоптозу і некрозу в піднебінних мигдаликах, при хронічному тонзиліті, а також сучасні підходи до його лікування.

У розділі “Матеріали і методи дослідження”, який викладений на 11 сторінках, використаний достатній клінічний матеріал: проведено ретроспективний аналіз 272 карт стаціонарного хворого, а також обстежено 88 хворих чоловічої та жіночої статі різного віку хворих на хронічний тонзиліт. Контрольну групу складала 15 практично здорових осіб.

Для досягнення мети і поставлених завдань було застосовано наступні методи дослідження: стандартизоване клінічне (анамнез, огляд, спостереження в динаміці, результати лікування); клініко-лабораторні (загальний, біохімічний аналіз крові, мікробіологічні бактеріологічні посіви з наступною ідентифікацією збудника); статистичні методи.

З метою встановлення рівня різних субпопуляцій лімфоцитів, а також їх апоптозу і некрозу у клітинному завісі з тканини піднебінних мигдаликів та у периферичній крові була застосована проточна цитофлюорометрія. Для встановлення рівня окремих цитокінів та співвідношення між ними застосовувався імуноферментний аналіз.

Аналіз гістологічного матеріалу проводився за допомогою світлової мікроскопії. Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів з використанням

окуляр-мікрометра і вимірювальної сітки.

У наступних 5 розділах викладені результати власних досліджень.

У розділі 3 (на 7 сторінках) відображено отримані клінічні та лабораторні дані при первинному обстеженні хворих на хронічний тонзиліт. Відмічено найбільш характерні ознаки захворювання. Констатовано, що найчастіше хронічний тонзиліт реєструється у віковому періоді від 18 до 44 років, причому у жінок дещо частіше, ніж у чоловіків.

Розділ 4 (на 22 сторінках) присвячений стану апоптозу і некрозу лімфоцитів у піднебінних мигдаликах та периферійній крові і їх співставлення з морфологічними даними та мікрофлорою піднебінних мигдаликів у хворих, прооперованих з приводу хронічного тонзиліту. Встановлено, що при хронічному тонзиліті в лімфоцитах як клітинного зв'язу з тканини піднебінних мигдаликів, так і у периферичній крові апоптоз переважає над некрозом. Причому співвідношення апоптоз/некроз в лімфоцитах периферичної крові є відображенням такого співвідношення у лімфоцитах піднебінних мигдаликів. При співвідношенні апоптоз/некроз у лімфоцитах гомогенату ПМ кратному 2-4 морфологічні зміни у самих мигдаликах відповідають гіпертрофічному тонзиліту, співвідношення 4-6 відповідає помірним морфологічним змінам дистрофічного характеру, а при співвідношенні 7 і більше виникають дистрофічно-склеротичні незворотні зміни, які є підставою для проведення оперативного лікування. Це дозволяє використовувати результати проточної цитофлюориметрії як додаткового критерія в діагностиці хронічного тонзиліту і вирішенні питання про тактику його лікування.

Розділ 5 (на 7 сторінках). У цьому розділі подано порівняльну характеристику субпопуляційного складу лімфоцитів у гомогенаті піднебінних мигдаликів і периферичній крові при хірургічному лікуванні хронічного тонзиліту. Встановлено, що у хворих, прооперованих з приводу хронічного тонзиліту реєструється зниження рівня субпопуляцій CD3+ лімфоцитів, CD4+ лімфоцитів і CD8+ лімфоцитів у 2 – 3 рази з одночасним

збереженням рівня субпопуляцій CD16<sup>+</sup>- і CD19<sup>+</sup>- лімфоцитів.

Розділ 6 (на 14 сторінках). Представлено порівняльну характеристику змін субпопуляційного складу лімфоцитів крові і їх співвідношення із елементами цитокінового спектру та апоптозом і некрозом при оперативному і консервативному лікуванні хворих на хронічний тонзиліт. При аналізі рівнів інтерферон-гама і інтерлейкін-4 та їх співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 встановлено, що у групі хворих, яким проводилося консервативне лікування переважали пацієнти із підвищенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 (14 із 20), а у пацієнтів після хірургічного лікування, навпаки, переважали пацієнти із його зниженням (10 із 16).

При аналізі стану субпопуляційного складу лімфоцитів з диференціацією по виділених за динамікою співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 підгрупах при збереженій загальній закономірності зміни рівнів CD3<sup>+</sup> і CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів звертала на себе увагу більша інтенсивність таких змін у хворих із зниженим співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4.

Щодо співвідношення апоптозу та некрозу лімфоцитів крові у хворих, яким було показане хірургічне втручання воно також значно перевищувало таке, що реєструвалося у хворих, яким було показане консервативне лікування. Проведене лікування, як хірургічне, так і консервативне, сприяло позитивній динаміці усіх показників з наближенням їх до контрольного рівня. Причому дещо більш інтенсивно показники покращувались у групі пацієнтів у яких було підвищення співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 у процесі лікування.

Розділ 7 (на 4 сторінках). У даному розділі проведена бальна оцінка стану хворих на хронічний тонзиліт за клінічними показниками, що використовуються у клінічних дослідженнях і відображені у науковій літературі, у співставленні з характером динаміки імунологічних показників. У даному розділі наведено підтвердження висунутих у попередніх розділах положень за клінічними показниками, кількісно виражених у балах. Відмічено, що середня сума балів у хворих, яким було показане хірургічне

лікування помітно перевищувала суму балів у хворих, яким проводилася консервативна терапія. Кількісна відмінність спостерігалася також і у залежності від динаміки досліджуваних імунологічних показників – середня сума балів була вищою у хворих із зниженням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 як до, так і після лікування у порівнянні з хворими у яких мало місце зростання даного співвідношення.

У розділі “Аналіз і обговорення результатів” автор досить вдало проводить аналіз отриманих результатів у вигляді порівняння основних етапів проведених досліджень. В цьому розділі наведені основні положення роботи, отримані дані співставлені з даними наукової літератури. Цей розділ написаний на 19 сторінках, вільно читається та легко сприймається.

Робота закінчується 7 висновками, які повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманих автором фактах, а також 3 практичними рекомендаціями.

Отримані автором результати дослідження свідчать про досягнення поставленої мети і рішення усіх сформульованих задач. Робота добре ілюстрована малюнками і таблицями.

### **Зауваження**

Принципових зауважень до тексту та результатів дисертаційної роботи, а також автореферату немає.

1. Мають місце стилістично невдалі вислови та громіздкі речення, друкарські помилки.

2. Ліжко-день пацієнтів після тонзилектомії становить 7,6, що є високим показником.

3. При аналізі захворюваності на хронічний тонзиліт дисертант посилається на літературні джерела РФ і не приводить вітчизняних авторів.

Вказані зауваження непринципові і не знижують загальної цінності роботи.

## **Запитання**

1. Чи завжди слід виконувати тонзилектомію при гіпертрофії піднебінних мигдаликів, коли має місце утруднення дихання під час сну?

2. Яку анестезію ви застосовуєте при тонзилектомії?

3. Яку класифікацію хронічного тонзиліту ви використовували в своєму дослідженні?

4. Чи можливо використовувати отримані результати дослідження, зокрема співвідношення апоптоз/некроз в якості додаткового критерію при визначенні показів до тонзилектомії?

В цілому рівень виконання роботи високий, деякі стилістичні і орфографічні неточності не мають принципового значення і не впливають на якість виконаного дослідження та його оцінку.

## **Висновок**

Дисертація Герасимюка Максима Ілліча «Оптимізація діагностики та вибору методу лікування хворих на хронічний тонзиліт шляхом визначення субпопуляційного складу лімфоцитів у крові та тканині мигдаликів» є завершеною науковою роботою, яка виконана на сучасному науково-методичному рівні, містить раніше не захищені наукові положення та нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності розв'язують важливу наукову задачу – покращення діагностики та тактики лікування хворих на хронічний тонзиліт шляхом визначення субпопуляційного складу лімфоцитів у крові і його співставлення з рівнем апоптозу і некрозу та динамікою зміни рівнів окремих цитокінів. Отримані результати є новими у вивченні даної проблеми і мають важливе практичне значення.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота повністю відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій, викладених у пункті 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти і науки України щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою



Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автору може бути присуджено ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент  
завідувач кафедри дитячої  
оториноларингології, аудіології  
та фоніатрії Національної медичної  
академії післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика,  
лауреат Державної премії України  
в галузі науки і техніки,  
д. мед. н., професор

А. Л. Косаковський