

ВІДГУК

**офіційного опонента д.мед.н., проф. Науменко О. М. на дисертацію Герич
Олеси Михайлівни на тему «Клініко-імунологічні особливості перебігу та
лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибковою
сенсibiliзацією» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук 14.01.19 – оториноларингологія**

Актуальність теми дослідження.

Поліпозний риносинусит є однією з найбільш важливих проблем охорони здоров'я у зв'язку із неухильним ростом захворюваності, високою частотою захворювання хворих і значними витратами на лікування. Актуальність роботи підтверджується тим, що незважаючи на те, що в Україні медична допомога хворим із назальним поліпозом регламентується відповідними нормативно-правовими актами (наказ МОЗ 181), передбачених різноманітними програмами та науковими розробками, однак бажаних результатів лікування хворих на ПРС поки що не досягнуто.

Причиною незадовільних результатів лікування ПРС є те, що грибкова сенсibiliзація не завжди вчасно діагностується і враховується в якості етіологічного фактору захворювання, що є причиною недостатньої ефективності лікування. Високий рівень розповсюдження поліпозних риносинуситів змушує дослідників удосконалювати існуючі і шукати нові методи лікування даної патології.

В останні роки все більше уваги приділяється дослідженню перебігу ПРС асоційованого з грибковою флорою. Цим і визначається актуальність роботи автора і сформульована ціль:

Таким чином, наявність низки невирішених аспектів етіології, патогенетичних ланок розвитку і перебігу ПРС на фоні грибової сенсibiliзації, зумовлюють необхідність дослідження нових напрямків лікувально-профілактичних заходів у таких пацієнтів. Тому дисертаційне дослідження Герич О.М., яке присвячене вирішенню цих недостатньо вивчених питань, є важливим та актуальним.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією шляхом проведення алергенспецифічної імунотерапії грибковими алергенами.

Для досягнення поставленої мети автор сформулювала 5 конкретних, добре аргументованих завдань, основними з яких були визначити динамічні зміни клінічного перебігу та імунологічних показників після лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією, дослідити патогенетичні фактори впливу грибкової сенсibiliзації на базові параметри імунітету *in vitro*.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота Герич О.М. «Клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією» виконана на достатньому клінічному матеріалі – автором обстежено 125 хворих на ПРС.

Дослідження проведені на високому сучасному методичному та технічному рівні, їх інформативність і вірогідність не викликають сумнівів. Використання таких методів обстеження дало змогу ретельно вивчити особливості перебігу поліпозного риносинуситу на фоні грибкової сенсibiliзації та дати оцінку стану чинників системного імунітету у хворих на поліпозний риносинусит із сенсibiliзацією до грибів.

Достовірність і новизна отриманих результатів

За допомогою проведених досліджень дисертанту вдалось встановити **наукову новизну:**

Отримано нові наукові дані про клінічний перебіг ПРС на фоні грибкової сенсibiliзації, який у порівнянні з групою без сенсibiliзації, характеризується більш тривалим анамнезом захворювання (>5 років) (62,2% проти 17,1%, ($p < 0,05$); більшою частотою загострень (41,02% проти 33,33%, ($p < 0,05$); посиленням тяжкості клінічного перебігу захворювання за VAS у 1,2 рази ($p < 0,05$); субтотального чи тотального ураження навколоносових пазух поліпозним процесом (61,1% проти 25,7%, ($p < 0,05$).

Вперше в експерименті *in vitro* встановлено, що клітини крові хворих на ПРС із грибковою сенсibilізацією під дією грибкових алергенів можуть продукувати медіатори, що знижують захисний потенціал імуніцитів, зокрема, активність цитолітичних клітин алогенних мигдаликів у 2,6 рази, активність фагоцитів – у 2 рази ($p < 0,05$).

Вперше у хворих на ПРС із сенсibilізацією до грибів у порівнянні з групою без сенсibilізації встановлено підвищення у сироватці крові рівня реакіну IgG4 ($p < 0,001$), підвищення рівня специфічних IgE-антитіл до грибкових антигенів *Aspergillus*, *Penicilium*, *Alternaria*, *Botrytis* у 2 і більше рази ($p < 0,02$), зниження рівня С4-компонента комплементу сироватки крові у 2,45 рази ($p < 0,05$), підвищення вмісту прозапального ІЛ-1 β ($p < 0,02$), протизапального цитокіну ІЛ-10, та γ -інтерферону ($p < 0,05$).

Доказана висока ефективність пероральної АСІТ грибковими алергенами у комплексному лікуванні хворих на ПРС із грибковою сенсibilізацією при оцінці її ефективності у найближчий (3, 6 міс.), та віддалений період (12 міс.) за результатами аналізу скарг, динаміки імуніологічних показників, комп'ютерно-томографічної картини та результатів клінічного обстеження.

Достовірність первинного матеріалу перевірена на всіх етапах виконання роботи. Наукові положення, висновки і рекомендації отримані автором за допомогою як стандартної параметричної, так і непараметричної варіаційної статистики, що забезпечує їх обґрунтованість і вірогідність.

Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті й завданням, а висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в авторефераті і опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 11 друкованих наукових праць, з них 4 статті у фахових наукових виданнях України, 1 – у фаховому

іноземному виданні, 5 тез доповідей у матеріалах наукових та науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент України на винахід.

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

Загальна характеристика роботи. Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках машинопису, вона складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, заключення, висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 21 таблицею, 10 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 240 найменувань, із них кирилицею – 186, латиною – 54.

У розділі «Вступ» здобувач доволі широко охарактеризував суть проблеми, її соціально-економічне значення для держави, чітко сформулював мету та завдання дослідження, розкрив його наукову новизну та практичну значимість. До цього розділу не маю зауважень.

Важливим за аналізом наукових даних по темі дослідження є розділ 1 «Сучасні погляди щодо етіології, патогенезу, діагностики та лікування поліпозного риносинуситу на фоні грибкової сенсibiliзації (огляд літератури)». Даний розділ складається із чотирьох підрозділів. В ньому подані найновіші результати багатьох досліджень, в тому числі й тих, хто займається цією проблемою в Україні. Важливо, що при цьому автор займає активну наукову позицію, полемізує з окремими дослідниками, робить висновки щодо встановлених і ще не встановлених положень.

На підставі аналізу літературних першоджерел автором зроблено висновки про те, що в останні роки відбувається зміна поглядів на таке поширене захворювання як ПРС. Досі немає єдиного погляду на патогенетичний механізми, які спричиняють розвиток даної патології, а саме гіпотези про можливу роль мікроорганізмів у виникненні цього захворювання.

Розділ 2 «Об'єкт і методи досліджень» має 3 підрозділи, в яких здобувач досить детально описує представлений клінічний матеріал, наводить

технологію рандомізації хворих, їх розподіл по групах. Слід відмітити, що розподіл хворих проведений вдало – у відповідності із поставленими завданнями та метою дослідження.

Для досягнення цілей дослідження був проведений розподіл пацієнтів на дві групи. У 90 пацієнтів захворювання супроводжувалося грибковою сенсibiliзацією, серед них було 47 чоловіків (52,22%) віком від 24 до 57 років та 43 жінки (47,78%) віком від 20 до 55 років, які склали 1-у клінічну групу дослідження (Г1). До 2-ї клінічної групи (Г2) увійшло 35 хворих на ПРС без доведеної грибкової сенсibiliзації. Серед пацієнтів 2-ї групи було 19 чоловіків та 16 жінок віком від 20 до 55 років. Групи хворих формувались з врахуванням необхідності дотримання однорідності груп за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів. Суттєвих відмінностей за віком та статтю серед пацієнтів груп дослідження не було.

Для вивчення ефективності проведеної терапії хворих на ПРС 1-ї групи після клініко-імунологічного обстеження було розподілено на 2 підгрупи – Г1а та Г1б. Пацієнти підгрупи Г1а (22 жінки та 14 чоловіків) поряд з основним (базовим) лікуванням отримували пероральну алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) грибковими алергенами. Оцінка ефективності терапії проводилась через 3, 6 та 12 міс лікування. Пацієнти підгрупи 1б (Г1б) отримували базове лікування ПРС

Детально описані застосовані методики дослідження. Сучасний статистичний аналіз одержаних результатів із використанням параметричного та непараметричного аналізу дозволив забезпечити високу вірогідність одержаних результатів.

Розділ 3 «Результати клінічних спостережень і інструментально-лабораторних досліджень хворих на ПРС з грибковою сенсibiliзацією» складається із 2 підрозділів. У даному розділі автором проведено узагальнення результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження та продемонстровано використання того чи іншого методу.

Суттєвих зауважень до цього розділу немає, окрім граматичних помилок та стилістичних неточностей.

Розділ 4 присвячений опису результатів лікування хворих з поліпозним риносинуситом на фоні грибкової сенсibiliзації при використанні АСІТ та традиційного лікування.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження побудований згідно вимог, підводить підсумок роботи, не викликає зауважень. В роботі є незначні стилістичні помилки, які потрібно усунути. Характерною особливістю цього розділу є вміння здобувача вести наукову дискусію, полемізувати з іншими авторами, обґрунтовувати свою точку зору.

Дисертація закінчується висновками та практичними рекомендаціями: 5 висновків дисертації і 3 практичних рекомендацій виходять з отриманих автором результатів, достатньо достовірно аргументовані та повністю відображують її суть.

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. Мають місце деякі повтори тих положень, які вже аналізувалися в "огляді літератури". Ряд розділів дещо перевантажені цифровим матеріалом. Зустрічаються стилістично невдалі вислови та громіздкі речення, але вказані зауваження непринципові і не знижують загальної цінності роботи.

Запитання.

1. Чи можна вашим хворим виставити діагноз алергічний грибковий риносинусит, чи він був фоновим станом?
2. Чи застосовували ви хірургічне лікування ?
3. Чи були у включені пацієнти з інвазивними формами мікозів: грибкове поражение шкіри, нігтів...?

4. Чому проводили дослідження тільки в одній проекції, адже це не дає повноти уявлення про розповсюдження поліпозного процесу в динаміці при сучасних 3-хвимірних можливостях СКТ?
5. Чому саме до цієї групи грибків проводилося дослідження?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Герич О.М. на тему «Клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що сукупності вирішують наукову задачу підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією шляхом проведення алергенспецифічної імунотерапії грибковими алергенами та вносить значний вклад до медицини, і зокрема – оториноларингологію. Отримані результати є новими у вивченні даної проблеми і мають важливе практичне значення. Робота відповідає вимогам пункту 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,
доктор медичних наук, професор,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри оториноларингології

Науменко Олександр
Миколайович

21.03.2017 р.