

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
Борисенка Олега Миколайовича,
провідного наукового співробітника відділу мікрохірургії вуха та
отонейрохірургії ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
НАМН України”

на дисертаційну роботу **Хоружого Ігора Володимировича**
«Патоморфологічне та клініко-біохімічне обґрунтування тактики лікування
гострого середнього отиту ускладненого сенсоневральною приглухуватістю
(клініко-експериментальне дослідження)», представлену в спеціалізовану вчену
раду Д 26.611.01 в Державній установі «Інститут отоларингології
ім. проф. О.С.Коломійченка АМН України» на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 - оториноларингологія

Актуальність теми

Особам, які страждають на сенсоневральну приглухуватість (СНП), необхідна додаткова адаптація до різних сторін життя, що вимагає значного психічного навантаження і призводить до хронічного стресу. Тому проблема діагностики та лікування одного з небезпечних ускладнень гострого середнього отиту (ГСО) – сенсоневральної приглухуватості залишається актуальною. Це обумовлено перш за все порівняно великою кількістю виявлених пацієнтів з комбінованим зниженням слуху, складністю діагностичних методик, а також необхідністю вибору оптимальної лікувальної тактики, яка дозволила б відновити втрачену чи знижену функцію слухового аналізатора. Соціальна значимість цієї патології визначається ще й тим, що захворювання слухового аналізатора часто розвивається в осіб працездатного віку та може призвести до втрати працездатності.

Оцінка результатів світової статистики показує, що гостра сенсоневральна приглухуватість розвивається до 9,3 % хворих на гострий середній отит, а близько 12 % з них у майбутньому страждають на СНП і відчують шум у вухах. При ГСО на сенсорний епітелій та інші структури внутрішнього вуха впливають бактеріальні чинники (ендо-, екзотоксини), продукти розпаду тканин, медіатори запалення, та ін., які проникають у лабіринт переважно через мембрани круглого, рідше овального вікон, тому

вирішальним для попередження виникнення сенсоневральних порушень є питання вибору шляху ерадикації інфекційного агента.

Значна розповсюдженість гострого отиту серед населення, особливо у дітей та осіб працездатного віку, досить часто виникнення ускладнень сенсоневрального характеру, недостатня кількість досліджень впливу патологічних змін в порожнині середнього вуха на структури завитки та їх неоднозначність в плані вибору оптимального лікування обумовлюють актуальність теми дисертаційного дослідження.

Актуальність роботи полягає також у необхідності розробки чіткої діагностичної тактики в умовах поєднання ГСО та СНП, з урахуванням клінічного перебігу отиту, синдрому ендогенної інтоксикації та розробці диференційованого лікування.

Тому, **мета** поставлена І.В. Хоружим: «Підвищення ефективності лікування гострого середнього отиту, ускладненого сенсоневральною приглухуватістю, шляхом обґрунтування диференційованої лікувальної тактики у таких пацієнтів, розробленої на основі виявлених клінічних та біохімічних розладів у хворих та патоморфологічних змін завитки лабіринта у лабораторних тварин», є актуальною і доцільною. Завдання висунуті дисертантом 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: гостра сенсоневральна приглухуватість, гострий середній отит; а також **предмет** дослідження: результати клінічних, аудіометричних, біохімічних досліджень; гістологічні, електронномікроскопічні та морфометричні дані дослідження середнього та внутрішнього вух експериментальних тварин. Методи дослідження: клінічні, аудіометричні, імпедансометричні, отоакустична емісія, мікробіологічні, цитофлюориметричні, біохімічні (молекули середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації, лейкоцитарний індекс інтоксикації), патоморфологічні, морфометричні (вимірювання ядерно-цитоплазматичного співвідношення) та статистичні.

Тобто в назві дисертації відображено кінцева цільова установка – обґрунтування тактики лікування та яким методом досягалась кінцева мета – патогістологічним та клініко-біохімічним. Також в назві дисертації, відображено об'єкт дослідження – гострий середній отит, сенсоневральна приглухуватість.

Дисертаційна робота І.В. Хоружого є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії ДНВЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» – «Удосконалення діагностично-лікувальної тактики у пацієнтів з хворобами голови, шиї та хребта» (державний реєстраційний № 0113U001611). Дисертант є виконавцем фрагменту вказаного дослідження.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Розроблено та запропоновано новий спосіб моделювання гострого середнього отиту у піддослідних тварин (патент України на корисну модель № 101763 від 25.09.2015 р).

Результати виявлених змін структурної організації спірального органа при гострому середньому отиті, а саме характер порушення організації міжклітинних контактів, патологічні зміни у деяких волоскових клітинах, а також перехід деяких підтримуючих клітин спірального органа в стадію апоптозу доповняють та уточнюють дані наукових джерел.

Проведено визначення ендогенної інтоксикації, мікробіологічне дослідження секрету середнього вуха у хворих на гострий середній отит, та вивчення стану лімфоцитів секрету середнього вуха; визначено кореляційний взаємозв'язок цих показників з розвитком сенсоневральної приглухуватості. Обґрунтована необхідність використання комплексної терапії таких пацієнтів.

Обґрунтована доцільність проведення тимпанопункції, як процедури, що може бути методом вибору для елімінації секрету середнього вуха, зниження

інтоксикаційного синдрому у хворих на гострий середній отит та попередження виникнення сенсоневральної приглухуватості.

Достовірність і новизна отриманих результатів

Вперше у хворих на гострий середній отит та у хворих на гострий середній отит ускладнений сенсоневральною приглухуватістю дисертант дослідив лімфоцити секрету середнього вуха методом проточної цитофлюориметрії на предмет явища апоптозу та некрозу, що дозволило виявити стан життєдіяльності імункомпетентної клітини. Апоптотичний шлях загибелі лімфоцитів для патогенів є більш сприятливим, оскільки апоптотичні тільця, що виходять з клітини, поглинаються фагосомами без викиду медіаторів запалення і не запускаються в повному обсязі запальні реакції, а це в свою чергу призводить до розмноження патогенів і генералізації процесу. У хворих на гострий середній отит виявлено признаки апоптозу у $(15,2 \pm 0,6)$ % лімфоцитів, в той час у хворих, в яких гострий середній отит ускладнився сенсоневральною приглухуватістю, апоптоз спостерігався у $(24,7 \pm 0,9)$ %.

Доповнені наукові дані про те, що вираженість показників синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на гострий середній отит ускладнений сенсоневральною приглухуватістю була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з неускладненим гострим середнім отитом. Так, у хворих на гострий середній отит молекули середньої маси становили: $MCM_{254} - (430,1 \pm 10,1)$ ум.од., $MCM_{280} - (220,7 \pm 8,2)$ ум.од., лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) був $(3,2 \pm 0,4)$ од., тоді як у хворих на гострий середній отит ускладнений сенсоневральною приглухуватістю ці показники відповідали: $MCM_{254} - (472,5 \pm 10,4)$ ум.од., $MCM_{280} - (334,2 \pm 7,6)$ ум.од. і ЛІІ – $(4,1 \pm 0,2)$ од. ($p < 0,01$).

За власною методикою здобувача було розроблено та відтворено модель гострого середнього отиту у піддослідних тварин, що придатна для дослідження закономірностей впливу запалення середнього вуха на структури завитки внутрішнього вуха та можливості оцінки ефективності способів корекції цих порушень.

Доведено на експериментальних тваринах, що при змодельованому гострому середньому отиті відбуваються суттєві зміни структур завитки

внутрішнього вуха, які характеризуються стазом еритроцитів у гемокапілярах завитки, змінами організації міжклітинних контактів спірального органа, а також переходом деяких підтримуючих клітин спірального органа в стадію апоптозу, що проявляється розпадом ядра на мікроядра, з глибокою деструкцією цитоплазми і відсутністю диференціації органел.

Доповнені наукові дані про те, що при експериментальному гострому середньому отиті відбуваються патологічні зміни у деяких волоскових клітинах спірального органа, що проявляється потовщенням кутикулярної пластинки, пошкодженням та частковою фрагментацією стереоцилій, деструктивною зміною органел з просвітленням матриксу, редукцією крист мітохондрій та розширенням каналців ендоплазматичної сітки.

З'ясовано, що при експериментальному гострому середньому отиті середнє значення площі ядра і цитоплазми волоскових клітин спірального органа було суттєво меншим ($p < 0,01$) ніж в тварин інтактної групи. Дане явище підтверджує зморщення волоскових клітини і є передумовою розвитку її апоптозу.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

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

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 11 наукових робіт, з них 1 стаття в іноземному виданні у міжнародних наукометричних базах, 4 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України; 1 патент України на корисну модель; 5 тез у матеріалах науково-практичних конференцій. В цих публікаціях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи.

Оформлення дисертації та її структура

Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, списку

використаних джерел. Список літературних джерел містить 177 посилань. Робота викладена державною мовою на 143 сторінках друкованого тексту, ілюстрована таблицями, малюнками. В цілому роботу оформлено у відповідності до вимог ДАК МОН України.

У вступі автор правильно визначив медико-соціальну значимість проблеми, вказав на невирішені питання. Мета роботи сформульована чітко, грамотно. Задачі дослідження відповідають обраній меті.

Розділ 1, як і належить, присвячений огляду літератури . Огляд літератури написаний на 21 сторінці, на основі значної кількості джерел інформації. Огляд написаний в аналітичному плані, із огляду літератури чітко впливає необхідність проведеного дослідження.

Розділ 2 присвячений матеріалу та методам дослідження, викладений на 19 сторінках, написаний повно, грамотно. Детально охарактеризовані групи хворих та описані методики їх клінічного дослідження. Детально описана загальна характеристика тварин та методика експериментального дослідження. Надана загальна характеристика застосованих матеріалів.

Розділ 3. присвячений опису клінічних груп і результатів їх лікування.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження побудовано згідно вимог, підводиться підсумок роботи і не викликає зауважень. В роботі є незначні стилістичні помилки, які потрібно усунути.

Розділ 4. Присвячений опису результатів гістологічних та електронномікроскопічних досліджень стану середнього та структур внутрішнього вуха морських свинок при гострому середньому отиті.

До даного розділу особливих зауважень немає. Розділ написаний цікаво, ґрунтовно, добре ілюстрований, містить багато нової інформації .

Висновки ґрунтуються на отриманих даних, логічно впливають із змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням.

Зауваження. Необхідно звернути увагу на окремі недоліки дисертації, які ні в якій мірі не знижують цінності роботи. Більшість зауважень зроблена автору в усній формі та на сторінках роботи, але на деяких варто зупинитись.

1. Незрозуміло навіщо при ГСО на фоні антибактеріальної терапії призначали неогемодез і розчин глюкози, які знижують концентрацію антибіотика в крові, знижуючи його ефективність.
2. Навіщо після шунтування барабанної перетинки тампонували слуховий прохід марлевою турундою? Після шунтування з вуха можуть бути виділення, які мають витікати назовні, а турунда буде заважати. Що отримано з барабанної порожнини під час шунтування?
3. Навіщо закрапували краплі ципрофарм у вухо після тимпанопункції? Можливо була стійка перфорація БП, чи запалення у зовнішньому слуховому ході?

Запитання

1. Які форми ГСО ввійшли до основної групи обстежених: бактеріальний, вірусний, травматичний?
2. На якій стадії ГСО відбиралися хворі для спостереження: альтерації, набряку чи ексудації? Доперфоративній чи після перфорації?
3. Якими дослідженнями можна встановити сенсоневральну приглухуватість у хворих на ГСО в перші дні захворювання? Чи є доцільним проводити протиневритичну терапію вже в перші дні хвороби?
4. Чому немає в експерименті тварин, яким проводилось лікування ГСО і СНП? Чому дані експерименту стоять після клінічних досліджень, а не навпаки?

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

Підсумовуючи рецензію дисертації Хоружого І.В. «Патоморфологічне та клініко-біохімічне обґрунтування тактики лікування гострого середнього отиту ускладненого сенсоневральною приглухуватістю (клініко-експериментальне дослідження)», 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 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, провідний науковий співробітник відділу мікрохірургії вуха та отонейрохірургії ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України”,

Д.м.н. О.М. Борисенко