

ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора С.Б.Безшапочного на дисертацію Кошель Іванни Василівни на тему «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія

Актуальність теми. В структурі ЛОР-захворюваності хронічні форми риносинуситів займають одне з провідних місць і є одними з найпоширеніших серед хронічних патологічних станів верхніх дихальних шляхів. Серед них хворі на хронічний риносинусит, що поєднується з назальним поліпозом, становлять близько 25% пацієнтів ЛОР-стаціонарів, а непереносимість до ацетилсаліцилової кислоти у поєднанні з бронхіальною астмою зустрічається у переважній більшості пацієнтів з поліпозом. Це поєднання – так звана «аспіринова тріада» – виділено у синдром, і є достатньо розповсюдженим патологічним станом.

Серед етіологічних факторів виникнення поліпозного риносинуситу виділяється цілий ряд тригерних механізмів (вірусний, бактеріальний, грибовий; алергени неорганічного та органічного походження; аномалії внутрішньоносових структур: викривлення переділочки носа, патологія носового клапану, структур остіомеатального комплексу.

Нерідко, на фоні загострення, поліпозні риносинусити стають причиною виникнення різних небезпечних для здоров'я або навіть життя ускладнень. Двобічне утруднення носового дихання, яке є одним з постійних симптомів поліпозного риносинуситу, може бути причиною розладів серцево-судинної та нервової систем, призводити до суттєвого погіршення якості життя людини. Тому, ефективне лікування різних видів поліпозного риносинуситу є актуальним питанням сучасної оториноларингології.

Незважаючи на те, що останнє десятиліття ознаменувалося інтенсивними дослідженнями в області етіології та патогенезу поліпозних риносинуситів,

пошуком нових методів лікування, створенням клінічних рекомендацій та стандартів лікування даного захворювання, в даний час поліпозний риносинусит являє собою серйозну невирішену проблему сучасної медицини.

Складність лікування хворих на поліпозний риносинусит, спричинена низкою факторів, серед яких найважливішими є недостатнє знання особливостей патогенезу захворювання. Принципи лікування назального поліпозу, асоційованого з непереносимістю аспірину та нестероїдних протизапальних препаратів, на сьогодні суттєво не відрізняються від лікування інших форм поліпозних риносинуситів. Хірургічні втручання у таких пацієнтів нерідко супроводжуються значною кровоточивістю, а сама поліпотомія може стати фактором, що ініціює приступ астми.

Усе це говорить про високу актуальність піднятої автором наукової праці, Кошель Іванною Василівною, проблеми як в теоретичному плані, так і важливою для практичної охорони здоров'я.

Наукова новизна отриманих результатів. Автором наукової праці вперше на основі комплексного аналізу результатів клініко-генетичних, морфологічних, біохімічних, радіологічних та клінічних досліджень визначені механізми формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину.

Вивчений біохімічний фенотип пацієнтів. Суть змін полягає в накопиченні арахідонової кислоти внаслідок зниження активності конститутивної ЦОГ. Це призводить до стимуляції «обхідних шляхів» її метаболізму з розвитком дисбалансу жирних кислот, накопичення токсичних метаболітів, біологічні ефекти яких є основними факторами розвитку хронічного метаболічно детермінованого еозинофільного запалення. Науково обґрунтована провідна роль у прогресуванні метаболічно детермінованого запалення дефіциту простаноїдів – очікуваних продуктів ЦОГ шляху

метаболізму, які є фізіологічними антагоністами продуктів «обхідних шляхів» метаболізму арахідонової кислоти (АК).

Ідентифікований клінічний фенотип пацієнтів – визначений характерний спектр органних уражень, пов'язаних з недостатнім органопротекторним ефектом простаноїдів, як кінцевих продуктів ЦОГ-1 шляху метаболізму АК: аспіринасочійована бронхіальна астма, «малі» форми кровоточивості, тромбоцитопатія.

Визначені значні відхилення функціональних параметрів тромбоцитів і їх зв'язок з вираженою інтраопераційною кровоточивістю. Коморбідні захворювання мають синдромальний характер і об'єднані спільним етіопатогенетичним механізмом в рамках синдрому первинної недостатності конститутивної ЦОГ.

Автором вперше показано, що аспіринасочійований ПРС і коморбідні органні ураження розвиваються і набувають безперервно прогресивного перебігу в умовах відсутності постійної експозиції аспірину і подібних до нього сполук, а їх прийом викликає значне погіршення перебігу уже сформованої патології.

Вперше визначено статус поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, як первинне порушення активності конститутивної ЦОГ, а не гіперчутливості (непереносимості) аспірину, (свідectво про авторське право на твір №33171 від 11.05.2010).

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

В дисертаційній роботі проведено наукове та практичне дослідження важливої задачі сучасної оториноларингології – підвищення ефективності лікування хронічного поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину.

Практичне значення даної роботи полягає в тому, що отримані результати дозволяють переглянути і з нових позицій пояснити механізм

формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину. В основі ланцюга причинно-наслідкових відносин між структурними та метаболічними порушеннями, що виникають в організмі, лежить первинний дефіцит конститутивної ЦОГ, який і визначає особливості біохімічного та клінічного фенотипу захворювання.

Отримані автором дані значно змінили уявлення про взаємозв'язок поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, з іншими органічними ураженнями, зокрема бронхіальною астмою, «малими» формами кровоточивості, тромбоцитопатією. Показано, що всі вони мають синдромальний характер в рамках синдрому первинної недостатності конститутивної ЦОГ і об'єднані спільним механізмом формування.

Отримані дані показали шляхи удосконалення уточнювальної діагностики, а використання запропонованих методик забезпечило проведення точної ранньої діагностики цього захворювання.

Розроблено нові методи уточнювальної діагностики непереносимості аспірину у хворих на ПРС (патенти № 78328 від 15.12.2006 р. та № 100487 від 25.12.2012 р.).

«Розшифровка» біохімічного фенотипу захворювання відкриває нові можливості в лікуванні. Розроблено й апробовано патогенетично обґрунтовані схеми елімінуючої дієтотерапії та антилейкотрієвої терапії, а також методику периопераційної терапії.

Практичне значення полягає також у тому, що отримані дані можуть бути рекомендовані до застосування в практичній діяльності отоларингологів та інших спеціалістів усіх рівнів надання медичної допомоги населенню, а також у навчальному процесі при підготовці лікарів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана на кафедрі оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови і шиї ДВНЗ «Івано-Франківський національний

медичний університет» згідно з планом наукових робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом міжкафедральної комплексної науково-дослідної роботи на тему: «Клініко-рентгено-морфологічні паралелі в оптимізації діагностичної та терапевтичної тактики при запальних захворюваннях дихальних шляхів» (№ держреєстрації 0113и008224). Терміни виконання: грудень 2013 - грудень 2018 р.р.

Дисертант, Кошель Іванна Василівна, є одним із співвиконавців указаної НДР.

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

Дисертаційна робота Кошель Іванни Василівни на тему «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування» виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на достатньому клінічному матеріалі, даних ґрунтовних лабораторних досліджень та статистичного аналізу.

Автором проаналізовано результати обстеження та лікування **290** пацієнтів, хворих на поліпозний риносинусит. Особисто зібрані клінічні матеріали, виконані клініко-лабораторні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз, сформовані основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на прилюдний захист.

Застосовані в дисертації методи дослідження адекватні поставленим завданням, вони є сучасними і високоінформативними. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірність отриманих результатів. Назва дисертації цілком відповідає її змісту. Всі головні наукові положення дисертації висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, є об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі

наукові та практичні узагальнення та являються логічним підсумком проведених досліджень.

Тому обґрунтованість і достовірність положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Основні фрагменти дисертаційної роботи висвітлені у 37 наукових працях. у тому числі 20 статтях у фахових виданнях, внесених до переліку наукових спеціалізованих видань, затверджених ДАК МОН України, з них 7 статей у виданнях іноземних держав або у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, одноосібно – 14, та 13 публікацій у тезах доповідей наукових з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій; отримано 2 деклараційні патенти України на винахід, 1 свідоцтво на відкриття та 1 свідоцтво на авторське право на твір.

У опублікованих статтях повністю викладено всі дані клінічних, лабораторних досліджень, які мають закономірні висновки, аргументовані узагальнення і практичні рекомендації.

Автореферат написаний у відповідності до змісту дисертаційної роботи і повністю відображає суть її основних положень, актуальність, новизну та висновки.

Оформлення дисертації та її структура.

Дисертація викладена державною мовою на 295 сторінках машинописного тексту і складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних позначень, основної частини, списку використаних джерел, який налічує 285 посилань, у тому числі 108 кирилицею та 177 –латиницею, додатку. Роботу ілюстровано 36 таблицями та 50 рисунками.

У "Вступі" до дисертації автор показує актуальність вибраної ним теми, дає загальну характеристику проблеми поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю до аспірину, обґрунтування необхідності

розробки вибраного напрямку дослідження. Дисертант аргументує наукову новизну та практичну значимість роботи та важливість впровадження її результатів в практику охорони здоров'я.

Метою представленої дисертаційної роботи було підвищити ефективність лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, шляхом вивчення механізмів формування захворювання і на цій основі покращення методів діагностики та комплексної терапії. Відповідно до мети сформульовано 8 коректних завдань, відповіді на які дадуть змогу вирішити поставлену мету. Визначені об'єкт, предмет та методи дослідження.

В **розділі 1** - огляді літератури, викладеному на 41 сторінці та розділеному на три глави, автором проведений критичний аналіз основних літературних даних, що стосуються епідеміології, діагностики, лікування поліпозного риносинуситу. Показані сучасні погляди на механізми розвитку аспірин асоційованого поліпозу, погляди на можливості лікування.

Переконливо показано, що сучасні методи лікування, включаючи функціональну ендоскопічну синусохірургію носять по своїй суті симптоматичний характер, оскільки позбавляючи хворого від проявів хвороби не перериває патогенетичний ланцюг захворювання і тому суттєво не впливає на тривалість ремісії поліпозу, який рецидивує більш як у 70% випадків.

Важливим висновком огляду є заключення, що кліноко-патогенетичні особливості поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, можуть відповідати його характеристикам, як метаболічного захворювання. Тому для необхідно шукати більш ефективні методи лікування, які варто розглядати з позицій комплексного лікування оскільки більшість із варіантів монотерапії в такій клінічній ситуації носять симптоматичний характер, тому мало ефективні.

Другий розділ дисертаційної роботи Традиційно присвячений матеріалам та методам дослідження і викладений на 16 сторінках. Автор

приводить характеристику обстежених хворих, а також описує застосовані клінічні, клініко-генеалогічні, лабораторні, цитогенетичні, морфологічні, біохімічні дослідження. Приведені методи статистичної обробки інформації.

Третій розділ – клініко-генетичні показники та рівень експресії циклооксигенази у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину. Його підсумком є висновок, що вивчення молекулярно-генетичного рівня патогенезу аспіриносціюваного ПРС визначило роль спадковості у формуванні патології. Автором доведено, що вказані порушення не пов'язані із порушенням «анатомії», тобто мутаційними змінами, а мають епігенетичний характер. Спадкова схильність до захворювання реалізується через зниження функціональної активності геному, і пов'язаної з ним зниження експресії конститутивної циклооксигенази слизової оболонки носової порожнини.

У **четвертому** розділі представлено біохімічний фенотип хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину. Автором доведено, що високий рівень арахідонової кислоти та активація пероксидації ліпідів та білків супроводжується накопиченням проміжних та кінцевих токсичних продуктів, яку викликають метаболічну інтоксикацію організму. Виразна інтоксикація що обумовлює тяжкість загального стану пацієнтів, є характерною для клінічного перебігу аспіриносціюваного назального поліпозу.

П'ятий розділ – клінічний фенотип хворих на поліпозний риносинусит, асоційований із непереносимістю аспірину. В результаті порівняльного вивчення клінічних особливостей захворювання, визначений фенотип пацієнтів із поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю аспірину. Його характеризували такі показники: - стать – один з найважливіших критеріїв, що визначають фенотип. Проведені дослідження засвідчують, що серед хворих на аспіриносціюваний назальний поліпоз зростає частка осіб жіночої статі порівнянно з популяцією; - вік – також

значущий критерій формування патологічного фенотипу. Такі пацієнти належать до зрілої вікової групи – **36-70** років. Також автор виділяє такі критерії, як тяжкість захворювання і характер патологічних змін. Вона стверджує, що оцінка фенотипових маркерів є особливо важливою при постановці первинного діагнозу і визначення додаткових досліджень, особливо у молодому віці, коли необхідно виділити конкретний клініко-патогенетичний варіант поліпозу для визначення правильної лікувальної тактики.

Шостий розділ присвячено діагностиці непереносимості аспірину у хворих на поліпозний риносинусит. В ній представлено метод діагностики аспіринової гіперчутливості з використанням провокаційного комп'ютерного томографічного аспіринового тесту та шляхом визначення функціонального стану обміну арахідонової кислоти. Проведена порівняльна характеристика інформативної цінності і безпечності сучасних методів діагностики аспіринової гіперчутливості. Автор вказує, що використання перорального провокаційного тесту піднімає якість діагностики до 80%, але він пов'язаний з високим ризиком ускладнень і низькою чутливістю у пацієнтом з нетривалим анамнезом. СКТ-тест з аспірином та визначення вмісту арахідонової кислоти в конденсаті видихуваного повітря вирізняються абсолютною безпечністю, високою інформативністю, що досягає 100%.

У **Сьомому** розділі автор показує сучасні підходи до лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину. Робиться висновок про ефективність призначення дієтотерапії і терапії антагоністами лейкотрієнових рецепторів, як методів патогенетичного лікування хворих на аспіриносочійований назальний поліпоз, оскільки етіотропної терапії непереносимості не існує.

Восьмий розділ присвячено розробці периопераційної терапії хворих на поліпозний риносинусит, з непереносимістю аспірину. Результати досліджень показали, що призначення додатково до базової терапії препарату «BNO 101»

сприяє покращенню динаміки відновлення стану носового дихання і мукоциліарного транспорту.

Заключний розділ присвячений узагальненню отриманих результатів і є логічним підсумком та завершенням попередніх розділів власних досліджень.

Логічним фіналом дослідження є **10** висновків, які в цілому відображають вирішення всіх завдань, поставлених перед дослідженням.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Зауваження:

1. В науковій праці зустрічаються поодинокі стилістичні помилки та невдалі вирази.
2. Ви вказуєте, що на 2 добу післяопераційного періоду у майже 100% пацієнтів відмічалось утруднення носового дихання. Наш клінічний досвід показує, що після видалення поліпів 3 – 4 ступеню відновлення носового дихання вже на 2 добу відновлюється або покращується у більше ніж у 40% прооперованих (тампонування порожнини носа зазвичай не застосовується).
3. Методика видалення поліпів з порожнини носа з ремоделюванням структур остіомеатального комплексу вже традиційно проводиться із застосуванням шейверної технології, яка достатньою мірою нівелює кровоточивість операційної зони, особливо, коли питання стосується капілярної кровотечі (кров змивається промивною рідиною). Чому Ви не згадуєте про застосування цієї методики у Ваших дослідженнях?
4. В 4 пункті практичних рекомендацій Ви вказуєте на необхідність застосування амінокапронової кислоти: не менш як 10-денної передопераційної підготовки для зменшення інтраопераційної кровотечі. Ми вважаємо, що термін проведення такої підготовки має бути більш конкретизованим. Не зовсім зрозуміло: чи слід призначати амінокапронову кислоту, коли показники часу капілярної кровотечі за Дуке та агрегаційної

спроможності тромбоцитів не виходитимуть за межі норми?

5. В практичних рекомендаціях доцільні більш конкретні формулювання, оскільки вони мають бути зрозумілими для практичних лікарів.

6. У 2 розділі в описанні методики проведення ендоскопічного дослідження порожнини носа Ви пропонуєте починати дослідження з проведення «аплікаційної анестезії розчином місцевого анестетика з додаванням анемізуючих речовин». Ми вважаємо, що перший етап ендоскопії повинен проводитись без застосування фарм. засобів, бо в певній групі пацієнтів вони можуть бути не потрібними, а їх застосування може викликати негативні побічні ефекти. Коли ж застосування анестетика або деконгестанта все ж необхідне, слід вказати конкретну групу цих препаратів.

Запитання:

1. Чи зустрічали Ви поліпозний риносинусит з наявністю поліпів 2 – 3 ступнею у осіб дитячого віку?

2. Чи можливий виключно консервативний підхід до лікування пацієнтів з поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимість до аспірину при ранньому, своєчасному виявленні захворювання?

3. Відомо, що ендоназальна функціональна синусохірургія базується на проведенні наркозу із застосуванням штучної гіпотонії, яка має суттєвий вплив на стан кровоточивості операційного поля. Чому у Вашій науковій праці ніде жодним чином не згадується про можливість застосування цього методу?

4. Як Ви вважаєте: чи може бути збільшена гемостатична ефективність при сумісному застосуванні штучної гіпотонії та запропонованої Вами методики?

5. Чи спостерігали Ви провокування нападів бронхіальної астми після проведення поліпоетmoidотомії?

6. До 2-ї групи Ви віднесли пацієнтів з поліпозом, асоційованим з порушенням аеродинаміки носового дихання. Чи може погіршення стану аеродинаміки носового дихання призвести до ініціації росту поліпів у

пацієнтів 1-ї або 3-ї груп?

7. При наявності поліпозних розрощень зазвичай певною мірою страждає нюхова функція. Яким чином можуть впливати пропоновані Вами лікувальні методики на стан цієї функції?

8. В 6 розділі Ви вказуєте про абсолютну безпечність провокаційного комп'ютерно-томографічного аспіринового тесту. Але сама назва тесту – «провокаційний» заставляє думати про його певну небезпечність. Чи спостерігались ускладнення при проведенні цього тесту у Вашій практиці.

9. У 7 розділі для визначення ефективності антагоністів лейкотрієнових рецепторів Ви проводите дослідження препарату Монтелукаст. Чому вибір впав саме на цей препарат? Які препарати-аналоги застосовувались при проведенні базового лікування у пацієнтів 2 (контрольної) групи?

10. У цьому ж, 7 розділі, Ви вказуєте, що етіотропної терапії аспіриносочійованого назального поліпозу не існує. На чому основана ця декларативна заява?

11. У 8 розділі Ви вказуєте, що у пацієнтів дослідної групи динаміка відновлення транспортної функції миготливого епітелію була достовірно кращою, порівняно з контрольною групою. Який механізм ефективного впливу рекомендованої терапії на стан мукоциліарної транспортної системи?

12. Чому у роботі не дається ґрунтовної характеристики препарату «BNO 101» що призначений додатково до базової терапії досліджуваним пацієнтам? Чому про нього не згадується у практичних рекомендаціях?

Вищенаведені зауваження та запитання не є принциповими та не знижують значення проведеної автором наукової роботи, а носять рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кошель Івонни Василівни на тему «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування», є закінченою науково-дослідною роботою, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми: підвищення ефективності лікування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, що має суттєве значення для оториноларингології.

За актуальністю, рівнем досліджень і обсягом роботи, науковою новизною та практичним значенням дисертація відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти і науки України щодо докторських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автору може бути присуджено ступінь доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри оториноларингології з
офтальмологією ВДНЗ України
«Українська медична стоматологічна академія»
доктор медичних наук, професор

С.Б.Безшапочний