

ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Косаковського Анатолія Лук'яновича на дисертацію Кошель Іванни Василівни на тему: «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування», представлена до спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 при Державній установі «Інститут оториноларингології імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 — оториноларингологія

Актуальність теми

Дисертаційна робота Кошель Іванни Василівни: «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування» присвячена актуальній проблемі сучасної оториноларингології, обумовленій тяжкістю клінічного перебігу з високою ймовірністю розвитку тяжких коморбідних станів, зокрема таких як бронхіальна астма. Актуальність поліпозного риносинуситу пов'язана із суттєвим зниження якості життя пацієнтів. Вивчення механізмів формування цього захворювання, розробка методів його ефективної діагностики та терапії підвищує ефективність лікування поліпозного риносинуситу, що особливо актуально, адже ця патологія відома тенденцією до впертого рецидивування.

Мало вивченою є проблема поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину – однієї з найтяжчих форм даної патології. Саме цьому питанню і присвячена рецензуєма дисертаційна робота Кошель І.В. Відомо, що поліпозний риносинусит супроводжується непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти від 25 до 65 % випадків. У переважній більшості випадків поліпоз на фоні непереносимості аспірину асоціюється з бронхіальною астмою. При поєднанні поліпозу і бронхіальної астми гіперчутливість до аспірину визначається більше як у 25 % пацієнтів. Зв'язок між підвищеною чутливістю до аспірину, назальним поліпозом та бронхіальною астмою відомий ще з 1922 р., а в 1968 р. M. Samter, R. Beers виділили синдром «аспіринова тріада».

Основні клінічні прояви поліпозного риносинуситу, асоційованого із непереносимістю аспірину, не мають суттєвих відмінностей від поліпозу іншої етіології. Рутинна діагностика основана переважно на клінічних даних, що ґрунтуються в основному на вивченні анамнезу стосовно реакції на аспірин чи саліцилати, але цей метод відрізняється низькою інформативністю, тому ця

патологія діагностується вже на пізньому етапі, коли наявна розгорнута клініка аспіринової тріади.

Беручи до уваги невизначеність у клінічних проявах, основних діагностичних підходах і пов'язаного з цим росту числа пізньо діагностованих випадків захворювання, особливо актуальною є проблема ефективного лікування пацієнтів з поліпозним риносинуситом, асоційованим із непереносимістю аспірину. Тому проблема діагностики та лікування вимагає подальшого вивчення, що є актуальним у світлі підвищення якості життя хворого. Таким чином, розв'язання проблеми, поставленої здобувачем, вимагає систематизованого підходу. Тема, обрана здобувачем, є актуальною та необхідною для підвищення ефективності діагностики та лікування поліпозного риносинуситу, асоційованого із непереносимістю аспірину.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконувалась в рамках плану науково-дослідних 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 0113U008224).

Мета і завдання дослідження

Автор визначила своєю метою 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. Мета дослідження, безумовно, несе наукову новизну і має практичне значення. Завдання чітко конкретизовані і відображають мету дослідження. Застосовані методики відповідають сучасному рівню досліджень й достатньо інформативні, що дозволяє одержати об'єктивні та точні дані щодо досліджуваної проблеми.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Для досягнення мети та виконання завдань була розроблена методологія дослідження, а саме дослідження поділене на кілька етапів. На початковому етапі проведено комплекс досліджень, які вивчають роль спадковості, епігенетичні характеристики назальних епітеліоцитів, рівень активності

конститутивної циклооксигенази в слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів та поліпозній тканині. На наступному етапі вивчались особливості перебігу біохімічних реакцій, детермінованих шляхами метаболізму арахідонової кислоти, з визначенням «біохімічного фенотипу» аспіринасочійованого назального поліпозу. Наступний етап передбачав вивчення патології на рівні ураження окремих органів і систем, оскільки поєднання різних органних уражень визначає особливу семіотику, яка характеризує організменний рівень патології. З цією метою використано синдромологічний аналіз – узагальнений аналіз усіх фенотипових (клінічних, лабораторних, радіологічних) проявів із метою визначення специфічного «клінічного фенотипу» хворих. У пацієнтів з визначеним діагнозом поліпозного риносинуситу, асоційованого із непереносимістю аспірину вивчена ефективність комплексного лікування, що включало елімінуючу дієтотерапію, антилейкотрієнові препарати, а при наявності показів до хірургічного лікування – ефективність периопераційної реабілітації.

Під спостереженням диссертанта знаходились 290 хворих віком від 17 до 80 років із діагнозом «поліпозний риносинусит», які були розділені на три групи, залежно від клініко-патогенетичного варіанту поліпозу.

Робота побудована методологічно правильно, виконана на високому науково-методичному рівні. Методики дослідження сучасні, адекватні для вирішення сформульованих задач. Аналіз результатів виконано із застосуванням сучасних статистичних методів, що забезпечує їх обґрунтованість і достовірність.

Ефективність використаних в роботі методів лікування хворих підтверджена комплексним, різноплановим дослідженням хворих до лікування та після нього. Отриманні результати логічно взаємопов'язані, узгоджуються між собою. В цілому вони є коректними, на їх підставі автором сформульовано висновки та практичні рекомендації, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень і є достатньо аргументованими.

Об'єкт дослідження – поліпозний риносинусит.

Предмет дослідження – дані анамнезу, генеалогічного, клініко-ендоскопічного, комп'ютерно-томографічного, лабораторного (морфологічного,

біохімічного, цитогенетичного) дослідження. Результати діагностики та лікування з використанням запропонованих методик.

Методи дослідження – загальноклінічні, клініко-лабораторні, інструментальні, радіологічні, морфологічні, клініко-генеалогічні, цитогенетичні, імуногістохімічні, біохімічні, функціональні, статистичні.

Таким чином, достатня кількість обстежених пацієнтів, сучасні методи клінічного, інструментального та лабораторного дослідження, ретельний та методологічно вірний статистичний аналіз отриманих результатів дозволяють вважати обґрунтованими та достовірними висновки та практичні рекомендації, що їх запропонував автор.

Достовірність і новизна отриманих результатів

Вперше на основі комплексного аналізу результатів клініко-генетичних, морфологічних, біохімічних, радіологічних та клінічних досліджень визначені механізми формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину.

Особливо цікавим є те, що дисертант виявила особливості метаболізму арахідонової кислоти і пов'язаних з ними особливостей клінічних проявів у пацієнтів з поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю аспірину, що дозволило вперше ідентифікувати біохімічний та клінічний фенотип цієї групи хворих.

Суть біохімічних змін полягає в накопиченні арахідонової кислоти внаслідок зниження активності ферменту конститутивної циклооксигенази, що 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. Спираючись на доведені метаболічні зміни у пацієнтів з поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю аспірину, обґрунтована схема лікування із застосуванням елімінуючої дієтотерапії та

атилейкотрієнових препаратів саме для цієї клініко-патогенетичної групи хворих.

Визначений характерний спектр коморбідних уражень, пов'язаних з недостатнім органопроєктивним ефектом простаноїдів як кінцевих продуктів фізіологічного шляху метаболізму арахідонової кислоти: поєднання аспіринасочійованого поліпозного риносинуситу з бронхіальною астмою (74,46 %), тотальним ураженням носової порожнини та пазух з наявністю симптому «ремодельовання пазух» (90 %), у жінок – гіперменореями (90 %). У всіх пацієнтів відмічається достовірне подовження часу капілярної кровотечі та порушення агрегації тромбоцитів при нормальному їх вмісті, що забезпечує наявність «малих» форм кровоточивості і виражену інтраопераційну кровоточивість. Коморбідні захворювання мають синдромальний характер і об'єднані спільним механізмом формування в рамках синдрому первинної недостатності конститутивної циклооксигенази. Показано, що аспіринасочійований поліпозний риносинусит і коморбідні органи 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, що суттєво відрізняється від існуючих поглядів на патогенез цього захворювання, коли патологічні зміни та прояви пояснюють саме вживанням речовин, що мають аспіриноподібний вплив.

Практичне значення отриманих результатів

Автор з нових позицій пояснює механізм формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину. В основі ланцюга причинно-наслідкових відносин між структурними та метаболічними порушеннями, що виникають в організмі, лежить первинне, не пов'язане із прийомом аспірину, зниження активності конститутивної циклооксигенази, що і визначає особливості біохімічного та клінічного фенотипу захворювання. В роботі показано, що коморбідні стани, що супроводжують поліпозний

риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, мають синдромальний характер, а не є окремими нозологічними формами.

Розроблено методи діагностики аспіринової гіперчутливості з використанням провокаційного компютерно-томографічного аспіринового тесту та визначення функціонального стану обміну арахідонової кислоти (патенти № 78328 від 15.12.2006 р. та № 100487 від 25.12.2012 р.). Доведено їх висока безпечність та інформативність.

Доповнення стандартного лікування елімінаційною дієтотерапією дозволило підвищити ефективність лікування на 16 % за критерієм відсутності суб'єктивних скарг ($p=0,0015$) і на 16 % за критерієм регресії поліпозної тканини ($p=0,0373$) порівняно з контролем. У пацієнтів з недостатньою ефективністю консервативної терапії, показане хірургічне лікування по методиці FESS. Передопераційний 10-денний курс амінокапронової кислоти нормалізує показники тромбоцитарного гемостазу та забезпечує високу якість – 75–100 % візуалізації – операційного поля за критерієм інтраопераційної кровоточивості. Методика післяопераційної реабілітації забезпечує достовірно швидше порівняно з контролем покращення показників пікової об'ємної швидкості видиху та транспортної функції миготливого епітелію, що дає можливість раннього призначення протирецидивної терапії топічними кортикостероїдами.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

Отримані результати у повній мірі відображено автором у 37 наукових працях, у тому числі у 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.

Оформлення дисертації та її структура

Рукопис дисертації побудовано за традиційним планом, викладено на 295 сторінках машинописного тексту, він складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Дисертаційну роботу достатньо ілюстровано, матеріал наводиться у 36 таблицях і 50 рисунках, що дозволяє більш глибоко і чітко уявити характер змін досліджених показників.

У «**Вступі**» автором викладена актуальність роботи, чітко сформульована мета дослідження, визначені завдання для її досягнення. Приведена наукова та практична значущість проведених досліджень та отриманих результатів.

В огляді літератури, який викладений на 41 сторінці, ґрунтується на достатній кількості джерел - 285 сучасних наукових публікацій, дисертант розглядає сучасний стан проблеми. Ключовими є наступні положення.

У світі і в Україні відмічається значний рівень захворюваності на поліпозний риносинусит. Дане захворювання виявляється у 15–25 % оториноларингологічних хворих. ПРС супроводжується непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти (аспірину, АСК) від 25 до 65 % випадків і в переважній більшості асоціюється з бронхіальною астмою (БА), і як правило, їй передує. Основні клінічні прояви НП, асоційованого із непереносимістю НПЗП, не мають суттєвих відмінностей від поліпів іншої етіології. Рутинна діагностика основана переважно на клінічних даних, що ґрунтуються в основному на вивченні анамнезу стосовно реакції на аспірин чи саліцилати. Цей метод, а також існуючі методи лабораторної діагностики непереносимості ацетилсаліцилової кислоти, мають низьку діагностичну значимість.

Принципи лікування НП, асоційованого з непереносимістю аспірину, на сьогоднішній день не відрізняються від лікування інших клініко-патогенетичних форм поліпозу, однак у більшості випадків отримати стійку ремісію не вдається. Незважаючи на те, що гіперчутливість до аспірину відома вже майже сотню років, на сьогодні відсутня загальноприйнята цілісна концепція формування патології. Сучасний погляд на етіопатогенез, як

гіперчутливість до аспірину, не дає відповіді на ключове запитання причинності, оскільки сенсibiliзація до вказаної групи препаратів не встановлена. Залишається незрозумілим, чим можна пояснити тяжкість, поліморфізм і своєрідність клінічних проявів аспіринасоційованого назального поліпозу, що характеризуються як особливо резистентні до традиційних методів лікування, включаючи кортикостероїди, мають схильність до безперервно-прогресивного, прогресуючого перебігу. З існуючих позицій патогенезу не знаходить пояснення незначна ефективність схем лікування, ефективних при інших формах НП.

Огляд викладений грамотною літературною мовою, сприймається легко. Головним висновком огляду є думка про необхідність подальшого вивчення проблеми поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину. Список використаної літератури складений згідно чинного стандарту.

Другий розділ дисертаційної роботи традиційно присвячений матеріалам та методам дослідження, загальним відомостям про хворих, включених у дослідження і обґрунтуванню напрямку досліджень, охоплює 16 сторінок. У цьому розділі дисертації наведено концептуальну схему дослідження, надано характеристику контингенту обстежених осіб за статевим та віковим складом тощо. Далі здобувач послідовно описує методологічні критерії і процедуру дослідження, дає аналіз методів дослідження, якими він користувався. Закінчується розділ описанням методів статистичного аналізу.

Розділ 3, представлений трьома главами, викладений на 29 сторінках і представляє собою результати вивчення клініко-генетичних показників та рівня експресії циклооксигенази у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований із непереносимістю аспірину.

Результати клініко-генеалогічного аналізу показали наявність спадкової схильності у 89,36 % пацієнтів з непереносимістю аспірину. Частка спадково схильних жінок складає 54,76 % проти 45,24 % чоловіків, що відрізняється від гендерного співвідношення хворих на ПРС в популяції, де захворюваність чоловіків достовірно переважає жіночу – 63,1 % проти 36,9 % ($p < 0,05$).

Поєднане визначення всіх показників функціонального стану геному (ФСГ) інтерфазних ядер клітин слизової оболонки носової порожнини показує зниження активності транскрипційно-трансляційних процесів у пацієнтів із аспіринасочійованим ПРС, що є беззаперечним підтвердженням епігенетичного характеру змін генотипу пацієнтів із аспіринасочійованим ПРС.

Дослідження активності циклооксигенази показало достовірне її зменшення в цитоплазмі клітин сполучнотканинної стромі поліпів та слизової оболонки носової порожнини хворих на аспіринасочійований назальний поліпоз. Наявність достовірної статистичної різниці при дослідженні показників сполучнотканинної стромі поліпів та слизової оболонки і при цьому відсутність достовірних відмінностей в показниках епітелію вказує на те, що саме в сполучній тканині відбуваються ключові процеси формування аспіринасочійованого ПРС.

Таким чином, результати, представлені в цьому розділі, чітко визначили внесок спадкового компоненту, пов'язаного з ним зниження функціональної активності геному назальних епітеліоцитів і, як наслідок, зменшення активності конститутивної ЦОГ у формуванні ендогенотипу поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину.

Розділ 4 описує біохімічний фенотип хворих на поліпозний риносинусит, асоційований із непереносимістю аспірину, викладений на 17 сторінках машинописного тексту, представлений трьома главами і є одним із ключових в дисертації. Показано, що у пацієнтів з поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю аспірину, відмічається достовірне збільшення рівня арахідонової кислоти (АК) в жирнокислотному спектрі ліпідів конденсату повітря, що видихається, який становив $5,03 \pm 0,6$ нг/мл порівняно з $1,5 \pm 0,3$ нг/мл в групі здорових ($p < 0,05$). У жирно-кислотному спектрі сироватки крові хворих її вміст також різко збільшується до $16,99 \pm 0,17$ % в порівнянні з $4,69 \pm 0,27$ % в нормі ($p < 0,05$). Відмічається зменшення рівня метаболічних попередників АК в сироватці крові: лінолевої до $18,24 \pm 3,2$ % в порівнянні з $29,63 \pm 1,63$ % в контролі ($p < 0,05$), та ейкозапентаєнової кислот до $3,26 \pm 0,74$ % порівняно із $18,57 \pm 1,94$ % в контролі ($p < 0,05$).

Як компенсаторний механізм зниження рівня ненасичених жирних кислот і їх метаболітів в сироватці крові збільшується вміст насичених жирних кислот, які володіють альтернативними біологічними ефектами: пальмітинової з $16,59 \pm 0,52$ % до $29,98 \pm 2,60$ % ($p < 0,05$), стеаринової, з $6,48 \pm 0,12$ % до $11,42 \pm 0,91$ % ($p < 0,05$), арахінової з $0,06 \pm 0,009$ % до $0,11 \pm 0,02$ % ($p < 0,05$). Також мав тенденцію до збільшення рівень міристинової з $1,14 \pm 0,22$ % в контролі до $1,38 \pm 0,13$ % в дослідній групі. Виявлений дисбаланс жирних кислот у пацієнтів із аспіринасочійованим поліпозним риносинуситом свідчить про прозапальну спрямованість обміну ліпідів, що є одним із факторів, який сприяє безперервно-прогресивному перебігу захворювання. У пацієнтів з гіперчутливістю до аспірину достовірно, більш ніж у три рази, знижується рівень фосфоліпідів і становить $1,24 \pm 0,02$ ммоль/л $3,96 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$). Концентрація МДА при аспіринасочійованому поліпозному риносинуситі збільшується до $4,1 \pm 0,15$ нмоль/мл проти $2,77 \pm 0,26$ нмоль/мл у нормі ($p < 0,05$) дослідження показали достовірне збільшення концентрації продуктів окислювальної модифікації білків плазми крові у хворих з аспіринасочійованим поліпозним риносинуситом: ОМБ₃₇₀ – до $4,93 \pm 0,16$ ммоль/г білка, ОМБ₄₃₀ – до $6,81 \pm 0,94$ ммоль/г білка ($p < 0,05$).

Таким чином, «розшифровка» біохімічного фенотипу захворювання є ключовим пунктом у розумінні механізмів його формування і особливостей клінічних проявів.

Розділ 5 описує клінічний фенотип хворих на поліпозний риносинусит, асоційований із непереносимістю аспірину, представлений трьома главами і викладений на 27 сторінках машинописного тексту. Для цього використаний клініко-патофізіологічний підхід, який дозволив з великою ймовірністю припустити, що при зниженні активності конститутивної ЦОГ основні патологічні події розігруватимуться в органах та тканинах, що відчувають на собі недостатній вплив простаноїдів – продуктів «фізіологічного», ЦОГ1-опосередкованого метаболізму АК, сильний фізіологічно-регуляторний вплив яких проявляється в першу чергу в слизовій оболонці дихальних шляхів, матці, ендотелії судин та тромбоцитах.

Найчастішим коморбідним станом, який зустрічається у пацієнтів, хворих на аспіринасочійований ПРС є бронхіальна астма - 74,46 % хворих. Дифузне ураження дихальних шляхів відображає тотальне ураження приносних пазух за даними СКТ-дослідження складає 90 % від загальної кількості хворих із аспіринасочійованим поліпозним риносинуситом. У таких пацієнтів відмічається нестримний ріст поліпів з заповненням просвіту синусів і носової порожнини, що обумовлює розвиток синдрому «ремоделювання пазух». Для досліджуваних пацієнтів характерним і цілком логічним є ураження судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу, а основні клінічні прояви полягають у наявності у більш як 90 % пацієнтів «малих» форм кровоточивості, подовженим до $5,38 \pm 0,36$ хв, порівняно із $3,84 \pm 0,42$ хв в нормі, часом капілярної кровотечі і порушенням агрегації тромбоцитів з відсутністю на агрегатограмах характерних хвиль при нормальному вмісті тромбоцитів.

В результаті порівняльного вивчення особливостей клінічних проявів, перебігу, відповіді на традиційні методи лікування, визначений клінічний фенотип пацієнтів із поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти.

Оцінка фенотипових маркерів є особливо важливою при постановці первинного діагнозу і визначення необхідних додаткових досліджень, коли важливо виділити конкретний клініко-патогенетичний варіант поліпозу.

Питанням діагностики непереносимості аспірину у хворих на поліпозний риносинусит і присвячений **розділ 6**, представлений трьома главами і викладений на 13 сторінках машинописного тексту. Автором запропоновані методи діагностики аспіринової гіперчутливості з використанням провокаційного комп'ютерно-томографічного аспіринового тесту (патент № 78328 від 15.12.2006 Бюл. № 12. Спосіб діагностики непереносимості аспірину у хворих із поліпозним риносинуситом) та визначення функціонального стану метаболізму арахідонової кислоти шляхом визначення її рівня в жирнокислотному спектрі ліпідів конденсату видихуваного повітря (патент № 100487 від 25.12.2012 Бюл. № 24. Спосіб діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на бронхіальну астму шляхом визначення

функціонального стану метаболізму арахідонової кислоти). Нові неінвазивні методи діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на ПРС вирізняються абсолютною безпечністю, високою інформативністю, що досягає 100,0 % і не мають протипоказів до застосування.

Розділ 7 автор описує сучасні підходи до лікування хворих на поліпозний риносинусит з непереносимістю аспірину, представлений двома главами і викладений на 19 сторінках машинописного тексту.

Автор обґрунтовує призначення та доводить ефективність використання елімінуючої дієти із виключенням препаратів, що містять НПЗП та природні саліцилатів. Доповнення стандартного лікування дієтотерапією через місяць забезпечило відсутність суб'єктивних скарг у 16,0 % пацієнтів ($p=0,0015$). На 16 % (із 36,0 % до 20,0 %) зменшилась частка хворих із III ступенем виразності суб'єктивних клінічних проявів ($p=0,0373$). Аналогічна тенденція відмічається при оцінці ступеню регресії поліпозної тканини в порожнині носа: частка пацієнтів із II ступенем поліпозних розростань (поліпи візуалізуються в середньому носовому ході) збільшилась на 22 % (із 6,0 до 28,0 %) ($p=0,0017$). Кількість пацієнтів із IV ступенем поліпозних розростань (обтурують порожнину носа) зменшилась до 8,0 % в порівнянні із 28,0 %.

Доповнення стандартного лікування антагоністами лейкотрієнових рецепторів дозволило досягнути значного покращення клінічних симптомів у всіх 100 % пацієнтів дослідної групи до повної відсутності симптомів у 30,30 % хворих і до незначних проявів у 69,70 % ($p<0,05$). Відмічалась регресія розміру та розповсюдження поліпів за результатами риноендоскопічного обстеження: у 21,21 % – III ступінь поліпозу, 54,55 % хворих – II ступінь поліпозу, 8 хворих 24,24 % – I ступінь поліпозу. У контрольній групі: 40,91 % – IV ступінь, 50,0 % – III ступінь, 9,09 % – II ступінь розповсюдження поліпів ($p>0,05$).

У **восьмому розділі** описується периопераційна терапія хворих на поліпозний риносинусит з непереносимістю аспірину. Розділ представлений двома главами і викладений на 17 сторінках машинописного тексту.

В якості засобу профілактики вираженої операційної кровоточивості у пацієнтів із аспіриносочіюваним поліпозом використовувалась амінокапронова

кислота (АКК). Визначення тривалості капілярної кровотечі показало тенденцію до покращення показника через 5 днів порівняно з початком лікування: $5,38 \pm 0,36$ та $4,96 \pm 0,42$ відповідно ($p > 0,05$). На десятий день час кровотечі нормалізувався і склав $3,84 \pm 0,36$ хв ($p < 0,05$ як до, так і через 5 днів лікування). Після 10 денної підготовки оперативні втручання виконувались в умовах якісної візуалізації операційного поля.

Запропонована автором методика ранньої післяопераційної терапії з додатковим включенням до базової терапії препарату «ВНО 101» у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, забезпечує швидше, в порівнянні із контрольною групою, покращення функції носового дихання за критерієм суб'єктивних скарг, достовірне покращення показників пікової об'ємної швидкості видиху та транспортної функції миготливого епітелію слизової оболонки носа (за даними сахаринового тесту). Швидке відновлення функціональної здатності носової порожнини свідчить про ліквідацію реактивних післяопераційних явищ і забезпечує швидке призначення протирецидивної терапії.

Заключний розділ присвячений узагальненню результатів дисертаційного дослідження, викладений на 44 сторінках машинописного тексту, є логічним підсумком та стислим аналізом попередніх розділів дисертаційної роботи. Автором представлено узагальнення проведеного дослідження, в результаті якого здійснено вирішення наукової і практичної проблеми підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину.

Отримані дані дозволяють переглянути існуючі уявлення про механізми формування захворювання, згідно яких причиною захворювання є гіперчутливість до АСК. В роботі показано, що причиною захворювання є первинне, незалежне від прийому аспірину чи інших препаратів цього класу, зниження активності конститутивної ЦОГ, що лежить в основі ланцюга причинно-наслідкових відносин між різними структурними та метаболічними порушеннями, що виникають в організмі і визначає органний і організаційний етапи формування захворювання. Нове розуміння механізмів формування

дозволяє охарактеризувати захворювання як синдром первинної недостатності конститутивної ЦОГ і віднести це захворювання до групи спадкових порушень обміну жирних кислот. З таких позицій патологічні стани окремих органів і систем при цьому захворюванні не є окремими нозологічними одиницями, а мають синдромальний характер, оскільки об'єднані спільним механізмом формування, в основі якого лежить первинна недостатність конститутивної ЦОГ. Отримані результати дозволяють з нових позицій пояснити механізми формування поліпозного риносинуситу, асоційованого із непереносимістю аспірину. Використання розроблених з точки зору нових поглядів на механізми формування методик, забезпечило проведення точної і безпечної діагностики, а патогенетично обґрунтовані схеми елімінуючої дієтотерапії, антилейкотрієвої та періопераційної терапії забезпечили покращення ефективності лікування.

Висновки в кількості десяти логічно впливають із змісту роботи, ґрунтуються на отриманих даних, об'єктивні, містять наукову новизну і відповідають завданням дисертаційного дослідження. Практичні рекомендації сформульовано чітко, вони доступні для використання в широкій практиці закладів охорони здоров'я.

Зміст автореферату відповідає змісту дисертації, її основним положенням. В опублікованих наукових працях відображені отримані автором результати. Дисертаційна робота має велике науково-практичне значення. Втілення її результатів у практичну медицину буде сприяти підвищенню ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину.

Зауваження

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не встановлено. Істотних зауважень до проведених досліджень, протиріч відносно мети і завдань немає.

1. В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки та описки, зокрема згідно існуючого діловодства між ініціалами слід дотримуватися пропуску.
2. Наукові роботи дисертанта в дисертації і авторефераті написані за різними стандартами.

3. В списку публікацій за темою дисертації в розділі «патенти та винаходи», доцільно написати «патенти на винаходи та корисні моделі».

Ці зауваження не є принципові, не впливають на високий рівень дослідження й не зменшують цінності дисертаційної роботи.

Позитивно оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Кошель І. В., хотілось би почути відповіді на наступні запитання.

Запитання

1. Який зміст вкладається у поняття безперервно-прогресивний перебіг захворювання?
2. Як можна пояснити переважання осіб жіночої статі серед спадково схильних пацієнтів із аспірин асоційованим поліпозом носа?
3. Якому способу діагностики аспіринової гіперчутливості Ви надаєте перевагу – томографічному тесту чи визначенню рівня арахідонової кислоти у конденсаті видихуваного повітря?
4. Чи можливо визначити «синдром ремоделювання пазух» у пацієнтів з хірургічними втручаннями в анамнезі?
5. Чи використовувались Вами методи коагуляційного гемостазу при хірургічних втручаннях у пацієнтів з поліпозом носа?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кошель І. В. «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування» що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 — оториноларингологія, є кваліфікаційною науковою працею, закінченим науковим дослідженням, що містить нові положення та науково обґрунтовані результати у медичній галузі, як нового наукового напрямку, а саме — підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, шляхом вивчення механізмів формування захворювання і на цій основі покращення методів діагностики та комплексної терапії.

За актуальністю проблеми, науковою новизною та практичним значенням кваліфікаційна робота у повній мірі відповідає вимогам п. 10 «Порядку

присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань», регламентованого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук та паспорту спеціальності 14.01.19 — оториноларингологія, а її автор заслуговує на його присудження.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри дитячої
оториноларингології, аудіології та
фоніатрії НМАПО імені П. Л. Шупика,
лауреат Державної премії України
в галузі науки і техніки,
доктор медичних наук, професор

А. Л. Косаковський