

Відзив

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету

Пухліка Сергія Михайловича

на дисертаційну роботу **Кошель Івanni Василівни** на тему **«Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування»**, представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім.проф.Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.19 – оториноларингологія

Актуальність теми

Тема дисертаційної роботи І.В.Кошель досить актуальна в зв'язку достатньою поширеністю поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю нестероїдних протизапальних засобів, відсутністю розуміння етіопатогенезу цього захворювання та низькою ефективністю сучасних методів лікування. Принципи лікування ПРС, асоційованого з непереносимістю аспірину практично не відрізняється від лікування інших клініко-патогенетичних форм поліпозу. Це - іригаційна терапія, топічні та системні кортикостероїди, а зміст лікування полягає в усуненні симптомів поліпозу шляхом оперативного втручання. Хірургічні втручання у цих пацієнтів характеризуються значною кровоточивістю як під час операції, так і в післяопераційному періоді, що значно ускладнює умови їх проведення. Оперативне лікування на деякий час ефективне, але в переважній більшості випадків (до 75-80%) приводить до виникнення раннього рецидиву поліпозу і погіршенню перебігу захворювання, причому кожна наступна операція скорочує «світлі проміжки» між ними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження виконується згідно з планом наукових робіт Івано-Франківського національного медичного університету та є фрагментом

міжкафедральної комплексної теми «Клініко-рентгено-морфологічні паралелі в оптимізації діагностичної та терапевтичної тактики при запальних захворюваннях дихальних шляхів» (№ держреєстрації 0113U008224), терміни виконання роботи: з 12.2013 р по 12.2018 р.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні наукові положення дисертаційної роботи чітко обґрунтовані та виконані на сучасному науково-методичному рівні, даних сучасних лабораторних досліджень та статистичного аналізу. Застосовані в дисертації методи дослідження адекватні поставленим завданням, вони є сучасними і високоінформативними. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірність отриманих результатів.

Дисертант у своїй роботі застосувала сучасні методи досліджень - крім загально-клінічних (скарги, анамнез, об'єктивний огляд, ендоскопія носової порожнини), радіологічні (спіральна комп'ютерна томографія носа та приносних порожнин), клініко-генеалогічні, цитологічні (функціональний стан геному епітеліоцитів), імуногістохімічні (експресія конститутивної циклооксигенази), біохімічні (спектр жирних кислот, показники ліпідно-білкового обміну), функціональні (агрегація тромбоцитів, функція МТС, носового дихання).

Кошель І.В. виконала свою дисертаційну роботу на великому клінічному матеріалі - в дослідження включено 290 хворих віком від 17 до 80 років з діагнозом «хронічний поліпозний риносинусит».

Авторка у повному обсязі виконала задачі, які були поставлені для досягнення мети дослідження. Висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, мають значну наукову новизну, обґрунтовані й витікають із даних дослідження.

Мета, завдання, предмет та об'єкт дослідження автором сформульовані вірно і їх постановка та зміст повністю узгоджуються зі змістом дисертації.

Достовірність і новизна отриманих результатів

У проведених автором дослідженнях представлено нове рішення наукової проблеми, що революційно змінює розуміння етіопатогенезу та підходи до лікування.

Вперше на основі результатів клінічних, морфологічних, біохімічних, імунологічних і клініко-генетичних досліджень, представлено обґрунтування етіопатогенезу хронічного поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину як «метаболічної хвороби» - диплом наукового відкриття № 383 від 12.10.2009р. «Закономірний зв'язок між розвитком хронічного аспіринового поліпозного риносинуситу і порушення метаболізму арахідонової кислоти в організмі людини», свідоцтво №33171 від 11.05.2010 (про авторське право на твір).

Визначено, що в основі формування захворювання лежить епігенетичний механізм зниження активності конститутивної ЦОГ, що пов'язано із зниженням активності генів-регуляторів її синтезу. Визначені імуно-гістохімічні особливості слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і поліпів, що полягають у значному зниженні експресії конститутивної ЦОГ.

З'ясовані особливості біохімічного фенотипу хворих. Суть біохімічних змін полягає в накопиченні арахідонової кислоти внаслідок «генетичного блоку» конститутивної ЦОГ.

Науково обґрунтована провідна роль метаболічно-детермінованого запалення в розвитку ПРС, асоційованого з непереносимістю аспірину. Визначені значні відхилення функціональних параметрів тромбоцитів і їх зв'язок з інтраопераційною кровоточивістю.

Показано, що аспіриносочійований ПРС і супутні органні ураження набувають непереривно-прогресивного перебігу навіть в умовах відсутності постійної експозиції аспірину і подібних до нього сполук.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації висвітлені в 37 друкованих наукових працях, з них 20 статей у фахових спеціалізованих виданнях, затверджених ДАК МОН

України, 7 – статті у фахових іноземних виданнях, одноосібно 14 робіт, та 13 публікацій тез доповідей у матеріалах наукових з'їздів та науково-практичних конференцій, 2 деклараційних патента України на винахід, 1 диплом на наукове відкриття, 1 свідоцтво про авторське право на твір.

Оформлення дисертації та її структура.

Дисертаційна робота викладена 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. Роботу ілюстровано 36 таблицями та 50 рисунками.

Мета дослідження: 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 - чітко сформульована, задачі дослідження повністю відображають обрану мету. Автор дисертаційного дослідження аргументовано доводить наукову новизну та практичну значимість одержаних результатів роботи та важливість отриманих даних у впровадженні в практику охорони здоров'я.

В огляді літератури, який викладений на 22 сторінках, ґрунтується на достатній кількості джерел - 285 наукові публікації, де дисертант розглядає сучасний стан проблеми.

Дисертант подає інформацію про частоту діагностики хронічного поліпозного риносинуситу взагалі, а також окремо з аспіриносочійованою формою. Описує клінічну картину назального поліпозу, та коморбідні стани - бронхіальну астму, непереносимість НПЗП. Детально аналізуються теорії розвитку цієї патології та сучасні підходи до лікування. Як результат, автор доводить, що, незважаючи на те, що гіперчутливість до аспірину відома науці вже майже сотню років, на сьогодні відсутня загальноприйнята цілісна концепція її формування, а механізм поліпозного риносинуситу, асоційованого із непереносимістю аспірину, остаточно не розшифрований.

Другий розділ дисертаційної роботи традиційно присвячений матеріалам та методам дослідження, загальним відомостям про хворих на назальний поліпоз і обґрунтуванню напрямку досліджень, охоплює 15 сторінок.

Автором висунута думка, що в контексті вивчаємої патології мова йде про генетично детермінований дефект ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти (АК) – циклооксигенази (ЦОГ), причому генетичні події, що приводять до зміни активності ЦОГ, скоріш за все пов'язані не з мутаційними змінами структури відповідного гену, які так і не виявлені при низці наполегливих досліджень, а із іншими механізмами. Порушення метаболізму АК при аспіринасочійованому поліпозі є наслідком функціональної недостатності конститутивної циклооксигенази (ЦОГ-1), яка обумовлена зміною активності кодуєчого її гену. Згідно гіпотези, саме ця недостатність є основною, ключовою ланкою у розвитку захворювання. Із позиції теоретичного обґрунтування це положення цілком логічно обумовлює розвиток захворювання поза зв'язком із прийомом аспірину, його маніфестацію у дорослих, непереривно-проградієнтний, рецидивуючий характер перебігу, наявність сталого поєднання коморбідних захворювань, резистентність до традиційних методів лікування та неможливість пояснити етіопатогенез захворювання з імунологічної точки зору. Таким чином, фактично мова може йти про порушення ліпідного обміну, оскільки арахідонова кислота належить до жирних кислот.

Далі автор проводить дослідження, які підтверджують цю теорію, а саме:

1. Вивчення особливостей успадкування, цитогенетичні характеристики, рівень експресії конститутивної циклооксигенази слизової оболонки носа і поліпозної тканини у хворих на ПРС – **третій розділ**, 20 сторінок.

Доведено, що вивчення молекулярно-генетичного етапу дослідження визначає внесок спадкової схильності та пов'язаного з ним зниження

функціональної активності геному, тобто епігенетичних порушень, назальних епітеліоцитів у формування аспіринасодійованого ПРС. Визначені зміни не пов'язані із мутаційними змінами геному (генетичного коду), а визначаються епігенетичними зрушеннями, що тягнуть за собою зниження функціонального стану геному і, як наслідок, зниження експресії конститутивної циклооксигенази (ЦОГ-1). Так розгортається молекулярний механізм формування захворювання. Зниження рівня конститутивної циклооксигенази обумовлює пошкодження ключової ланки метаболізму арахідонової кислоти і характеризуються як «генетичний блок».

2. Визначення рівень арахідонової та інших жирних кислот, особливості ліпідно-білкового обміну та «біохімічний» ендотип – **четвертий розділ**, 17 сторінок . Автором доведено, що формування аспіринасодійованого ПРС починається на молекулярному рівні, а основною його біохімічною ланкою є клітинний рівень. Розшифрований біохімічний фенотип сприяє розумінню процесів, що відбуваються в клітині. Це важливо в плані визначення головної ланки в ланцюзі виникаючих порушень, що визначає розвиток інших етапів хвороби. Визначення «головної ланки» – «генетичного блоку» фізіологічного метаболізму арахідонової кислоти дозволяє чітко інтерпретувати біохімічну картину. Суть біохімічних змін полягає в накопиченні АК зі значним збільшенням її концентрації. Це призводить до зменшення вмісту її попередників (лінолева, ейкозапентаєнова кислота, фосфоліпіди) з одного боку та очікуваних фізіологічно активних продуктів (простаноїдів) з іншого. «Генетичний блок» призводить до стимуляції «обхідних шляхів» з накопиченням токсичних метаболітів (ПОЛ, ОМБ), біологічні ефекти яких є основними факторами розвитку хронічного еозинофільного запалення і прогресивно наростаючої метаболічної інтоксикації, що визначає тяжкість захворювання. Це дало можливість обґрунтувати особливості клінічного перебігу, пояснити неефективність існуючих методів лікування. Дефект конститутивної ЦОГ лежить в основі ланцюга причинно-наслідкових відносин між різними структурними та

метаболическими порушеннями, що виникають в організмі і визначає органний і організменний етапи формування захворювання.

3.Проведений аналіз і виявлені особливості клінічної та рентгенологічної семіотики, а характерний спектр уражень органів і систем, комбінованих з поліпозним риносинуситом – **п'ятий розділ**, 26 сторінок.

У результаті порівняльного вивчення особливостей клінічних проявів, перебігу, відповіді на традиційні методи лікування, визначено клінічний фенотип пацієнтів із поліпозним риносинуситом асоційованим з непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти. Його характеризують наступні показники:

- **стать** – проведені дослідження засвідчують, що серед хворих на аспіриноасоційований назальний поліпоз зростає частка осіб жіночої статі порівнянно з популяцією (54,76 % проти 36,90 % жінок у популяції);
- **вік** – пацієнти з аспіриноасоційованим назальним поліпозом належать до зрілої вікової групи – 36–70 років.
- **тяжкість захворювання.** Характерним критерієм тяжкості перебігу є тривалий анамнез захворювання, що поряд з рецидивуванням свідчить про резистентність до найбільш поширених і ефективних методів лікування. Тяжкість захворювання також визначає наявність сталих коморбідних станів. Бронхіальна астма зустрічається у 74,46 % пацієнтів. Тромбоцитопатія – зустрічається у 100 % хворих.
- **характер патологічних змін.** У всіх пацієнтів із аспіриноасоційованим назальним поліпозом рентгенологічно визначається схильність до тотального ураження пазух з наявністю симптому «ремоделювання пазух»;
 - **тяжкість перебігу.** Тривалий анамнез захворювання (більше 10 років) у пацієнтів з аспіриноасоційованим ПРС є відображенням прогресивного перебігу і поєднується з частим рецидивуванням і зменшенням «світлих» проміжків після кожної наступної операції. У переважній більшості пацієнтів в анамнезі нараховується до 4–5, а іноді і до 16–20 та більше поліпотомій. Часте рецидивування є свідченням

резистентності до найбільш ефективних методів лікування (хірургічне, стероїди). Ці ознаки характеризують поліпоз, асоційований з непереносимістю аспірину, як патологію з особливо тяжким перебігом захворювання.

В **шостому розділі** (15 сторінок) дисертант, ґрунтуючись на положеннях запропонованої концепції стосовно «метаболічного» характеру непереносимості аспірину, запропонувала метод діагностики аспіринової гіперчутливості з використанням провокаційного комп'ютерного томографічного аспіринового тесту. Його суть полягає у порівнянні товщини слизової оболонки порожнини носа та ширини просвіту носових ходів до і через 5 годин після інсуфляції 5 мг порошку ацетилсаліцилової кислоти в обидва носові ходи. Тест відзначається також високою інформативністю, оскільки незначні зміни, що виникають на слизовій оболонці носової порожнини реєструються сучасним високоточним діагностичним методом – спіральною комп'ютерною томографією, що і забезпечує високу точність діагностики. В основу ще одного абсолютно безпечного та легкодоступного запропонованого способу діагностики аспіринової гіперчутливості покладено визначення функціонального стану метаболізму арахідонової кислоти шляхом визначення її рівня в жирнокислотному спектрі ліпідів конденсату видихуваного повітря.

Отримані дані відкривають нові можливості в лікуванні, цій проблемі присвячені **7 та 8 розділи** (35 сторінок). На жаль, для жодного метаболічного порушення ще не розроблена корекція генетичних дефектів – тобто генна молекулярна терапія. Проте питання про етіотропне лікування не знімається, оскільки епігенетичні порушення, що лежать в основі захворювання, хоч і успадковуються, але потенційно зворотні. І чим глибше будуть знання в цій області, тим частіше буде підніматись питання про радикальне лікування генетично детермінованих метаболічних порушень. Однак, лікування будь яких захворювань в т.ч. і метаболічних по принципу втручання в патогенез завжди ефективне. Для можливості їх реалізації

необхідною умовою є розшифровка біохімічного фенотипу захворювання, тобто знання порушених ланок обміну, всіх біохімічних механізмів, за якими розвивається генетично детермінований патологічний процес – від аномального генного продукту до клінічної картини захворювання. Природньо, що саме на цій основі можна цілеспрямовано втручатись у патогенез хвороби, а таке лікування фактично рівнозначне етіологічному, оскільки хоча і не усувається першопричина – тобто мутантний ген, але ланцюг патологічного процесу і, відповідно, патологічний фенотип (хвороба) не прогресує і приймає контрольований перебіг.

Обґрунтовані покази до призначення конкретних схем патогенетичного лікування. При наявності показів до хірургічного лікування розроблена методика периопераційної терапії для профілактики ускладнень і швидкої ліквідації реактивних післяопераційних явищ з метою забезпечення раннього 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, шляхом вивчення механізмів формування захворювання і покращення на цій основі методів діагностики та комплексної терапії.

Висновки в кількості десяти логічно впливають із змісту роботи, ґрунтуються на отриманих даних, об'єктивні, містять наукову новизну і відповідають завданням дисертаційного дослідження.

Зауваження: Слід рахувати кількість сторінок в дисертаційній роботі 293, за виключенням таблиць, які займають цілий лист, тобто – мінус 2 сторінки.

Запитання:

1. Чи можна за даними тільки гістологічних досліджень визначити аспіринасочійовану патологію?
2. Як Ви вважаєте, чому поліпоз не розвивається лобній та клиноподібній пазухах?
3. Навіщо в деяких статистичних показниках Ви рахували Р до 10 знака, тобто до 1/трильйонній?
4. Чому при діагностиці непереносимості аспірину Ви інсуфлюєте порошок аспірину в обидві половини носу, а не в одну? Тоді можна було би бачити різні клінічні прояви.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття науково ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Кошель Іванни Василівни на тему «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування», що подана на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за фахом 14.01.19 – оториноларингологія, є завершеною самостійною науковою працею. За об'ємом проведених досліджень і змістом отриманих результатів відповідає спеціальності 14.01.19 – оториноларингологія.

Дисертаційна робота написана за традиційною доступною формою, присвячена актуальній темі, виконана на сучасному науково-методичному рівні.

Вважаю, що робота має велике теоретичне і практичне значення. Отримані в ході роботи позитивні результати є обґрунтуванням до пошуку і створення нових методів і засобів, що впливають на окремі ланки патогенезу та дозволять цілеспрямовано впливати на перебіг захворювання.

Практичне значення полягає також в тому, що отримані дані можуть бути рекомендовані до застосування в практичній діяльності лікарів отоларингологів, алергологів усіх рівнів організації надання медичної

допомоги населенню, спеціалістів загальної практики-сімейної медицини, а також в навчальному процесі при підготовці лікарів.

Висновок

Дисертаційна робота Кошель І.В. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову проблему підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит із непереносимістю аспірину та вносить значний вклад до медицини, і зокрема – оториноларингології. Отримані результати є новими у вивченні даної проблеми і мають важливе практичне значення.

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,
доктор медичних наук, професор,
Одеський національний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри оториноларингології

Пухлік С.М.