

ВІДЗИВ

офіційного опонента,

доктора медичних наук, професора кафедри оториноларингології
національного медичного університету імені О. О. Богомольця
МОЗ України Васильєва Валерія Михайловича
на дисертаційну роботу Кошель Іванни Василівни на тему:
«Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину:
механізми формування, діагностика та лікування»,
представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 при Державній
установі «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка
НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія

Актуальність теми

Хронічний риносинусит діагностується від 10,9 % до 15,5 % всього населення провідних країн Європи та Сполучених Штатів та вважається другою за поширеністю серед усіх хронічних хвороб. В Україні у 2014 захворюваність складала 427,3 випадки на 100000 населення. Хворі з назальним поліпозом становлять близько 15–25 % оториноларингологічних хворих. Поліпозний риносинусит супроводжується непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти від 25 до 65 % випадків. В переважній більшості випадків поліпоз на фоні непереносимості аспірину асоціюється з бронхіальною астмою, і як правило, їй передує. При поєднанні поліпозу і бронхіальної астми гіперчутливість до аспірину визначається більше як у 25 % пацієнтів.

Основні клінічні прояви поліпозного риносинуситу, асоційованого із непереносимістю аспірину, не мають суттєвих відмінностей від поліпів іншої етіології. Рутинна діагностика основана переважно на клінічних даних та ґрунтуються на вивченні анамнезу стосовно реакції на аспірин чи саліцилати, що має низьку діагностичну значимість. Використовується також

аспіриновий провокаційний тест, однак він є небезпечним, тому його використовують лише в спеціалізованих стаціонарах, там де є умови для проведення невідкладних реанімаційних заходів.

Принципи лікування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, на сьогоднішній день не відрізняються від лікування інших клініко-патогенетичних форм, але захворювання характеризується резистентністю до традиційних методів лікування, в т.ч. стероїдами і хірургічного.

Невисока ефективність діагностичних та лікувальних заходів пов'язана із відсутністю визначених механізмів формування захворювання, які би відповідали його особливостям. Згідно з сучасними поглядами на механізми формування, ключова позиція зводиться до думки про те, що причиною аспіриноасоційованого поліпозу є прийом аспірину на тлі гіперчутливості. Такий погляд не дає відповіді на ключове запитання причинності, оскільки визначити сенсibilізацію до вказаної групи препаратів не вдається.

З урахуванням наведених даних вважаємо актуальним й своєчасним дисертаційне дослідження І. В. Кошель, яке присвячене підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, шляхом вивчення механізмів формування захворювання і на цій основі покращення методів діагностики та комплексної терапії.

Тема, обрана здобувачем, є актуальною та обґрунтованою для підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, а розгляд проблеми у вибраному аспекті є оригінальним та своєчасним.

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. 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 предмету дослідження.

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 плану 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 0113U008224). Терміни виконання: грудень 2013 – грудень 2018 р.р. Дисертант є одним із співвиконавців даної НДР.

Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

В дисертаційній роботі доведено наукове та практичне значення вирішення важливої проблеми сучасної оториноларингології – підвищенню 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. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, ґрунтується на достатньо великому клінічному матеріалі, даних клінічних,

ендоскопічних, радіологічних, морфологічних, цитогенетичних, клініко-генеалогічних, біохімічних досліджень, статистичного аналізу.

Клінічним обстеженням було охоплено 290 хворих на поліпозний риносинусит, яких було розділено на три групи, залежно від клініко-патогенетичного варіанту поліпозу:

- I група – поліпоз, асоційований з непереносимістю аспірину – 94 пацієнти (32,41 %);
- II група – поліпоз, асоційований з порушенням аеродинаміки носового дихання – 123 пацієнти (42,41 %);
- III – асоційований з гіпер-Ig-E-емією - 73 пацієнти (25,17 %).

Крім того для вивчення функціонального стану геному проведене цитогенетичне дослідження епітеліоцитів слизової оболонки порожнини носа у 30 здорових осіб.

Застосовані в дисертації методи дослідження відповідають завданням дисертаційної роботи, є сучасними та інформативними. Статистичний аналіз наукових досліджень коректно проведений й висвітлює достовірність отриманих результатів. Назва дисертації адекватна змісту дослідження. Наукові положення дисертації, висновки і практичні рекомендації повністю витікають з матеріалів дослідження, ґрунтуються на об'єктивних даних, чітко сформульовані, в більшості містять нові наукові й практичні здобутки та логічно підсумовують проведені дослідження. Достовірність та обґрунтованість положень та висновків, що сформульовані у дисертаційній роботі, не викликають сумнівів.

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, шляхом розробки нової концепції формування захворювання і на цій основі покращення методів діагностики та комплексної терапії. Ґрунтуючись на результатах дослідження дисертанткою в співавторстві запропонований метод 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 з поліпозним риносинуситом») та спосіб діагностики аспіринової гіперчутливості шляхом 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»).

Джерела вітчизняної та іноземної літератури у кількості 285 наукових публікацій за змістом відповідають темі дисертації.

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. З цієї точки зору принципово новий погляд на формування захворювання полягає у наявності первинного, не пов'язаного із дією аспірину, зниження активності конститутивної ЦОГ слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

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 (продукти перекисного окислення ліпідів, окисні модифікації білків, лейкотрієни і ін.), 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 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: аспірин-асоційована 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. Показано, що аспіринасоційований ПРС 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. Вперше визначено статус поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, як первинне порушення активності конститутивної ЦОГ, а не гіперчутливості (непереносимості) аспірину, що підтверджено свідоцтвом про авторське право на твір.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати дозволяють переглянути і з нових позицій пояснити механізм формування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, що значно змінює уявлення про закономірності розвитку захворювання, взаємозв'язок поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, з іншими органними ураженнями, зокрема бронхіальною астмою, «малими» формами кровоточивості, тромбоцитопатією. Переконаливо 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 важкого захворювання. Розроблені нові методи уточнювальної діагностики непереносимості аспірину у хворих на поліпозний риносинусит (патенти № 78328 від 15.12.2006 р. та № 100487 від 25.12.2012 р.).

«Розшифровка» біохімічного фенотипу захворювання відкриває нові можливості в лікуванні та є обґрунтуванням пошуку і створення нових методів і засобів, що вибірково впливають на окремі ланки формування захворювання та дозволять цілеспрямовано впливати на його перебіг. Розроблено й апробовано патогенетично обґрунтовані схеми елімінуючої дієтотерапії та антилейкотрієової терапії, а також методику периопераційної терапії.

Повнота викладу основних результатів

Отримані результати у повній мірі відображені автором у 37 наукових працях, із них 20 статей у фахових виданнях, внесених до переліку наукових спеціалізованих видань, затверджених ДАК МОН України (у моноавторстві 14), в тому числі 7 статей у виданнях іноземних держав або у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз 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. Це відповідає встановленим вимогам до дисертацій, що подаються на здобуття наукового ступеня доктора наук.

Оформлення дисертації та її структура

Дисертаційна робота І. В. Кошель написана українською мовою за традиційною схемою на 295 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 50 рисунками, 36 таблицями, має класичну структуру і складається із вступу, основної частини, що представлений вісьмома розділами, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що включає 285 джерел, в тому числі 87 кирилицею, 175 латиною.

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

Огляд літератури повністю розкриває сучасний стан проблеми формування, діагностики та лікування хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину. Огляд літератури ґрунтується на достатній кількості сучасних джерел літератури, викладений грамотною літературною мовою, сприймається легко. Для викладення літературного огляду використано 285 джерел літератури, що відображені у бібліографічному списку. Список використаної літератури складений згідно чинному стандарту.

Автор ретельно аналізує існуючі теорії та концепції формування патології, що вивчається, переваги та недоліки різних методик діагностики непереносимості аспірину, підходів до лікування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину.

На основі аналізу літературних джерел сформульовано мету роботи та визначено завдання. Формулювання мети обґрунтоване, завдання відповідають поставленій меті і мають самостійне значення для розв'язання поставленої здобувачем проблеми сучасної клінічної медицини у галузі оториноларингології.

Другий розділ дисертаційної роботи традиційно присвячений матеріалам та методам дослідження, детальному опису дизайну дисертаційного дослідження, охоплює 16 сторінок.

В цьому розділі наводиться клінічна характеристика хворих, описується методика клінічних, ендоскопічних, радіологічних, морфологічних, цитогенетичних, клініко-генеалогічних та біохімічних досліджень відповідних пацієнтів. При цьому значну увагу приділено опису цитогенетичних, біохімічних та морфологічних методів діагностики. Закінчується розділ описанням методів статистичного аналізу.

Третій розділ охоплює 29 сторінок машинописного тексту, добре ілюстрований таблицями та малюнками, містить практичне та теоретичне обґрунтування проведеного комплексу досліджень, які вивчають молекулярно-генетичний рівень патогенезу аспіринасочійованого назального поліпозу. Так, за допомогою клініко-генеалогічного аналізу з'ясована роль спадковості у формуванні поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину – спадкова схильність до захворювання виявлена у 89,36 % пацієнтів з непереносимістю аспірину. Частка спадково схильних жінок складає 54,76 % проти 45,24 % чоловіків, у зв'язку з чим різниця між кількістю чоловіків та жінок в цій групі нівелюється ($p > 0,05$), що відрізняється від гендерного співвідношення хворих на ПРС у популяції, де відсоток захворюваності чоловіків достовірно переважає – 63,1 % проти 36,9 % у жінок ($p < 0,05$). Збільшення частки жінок у групі з аспіринасочійованим назальним поліпозом обумовлене явищем генетичного імпринтингу в зв'язку з наявністю у 29,76 % пацієнтів цієї групи передачі ознаки за материнською лінією. Поєднане визначення всіх показників функціонального стану геному інтерфазних ядер клітин слизової оболонки порожнини носа показало достовірне зниження активності транскрипційно-трансляційних процесів у пацієнтів із аспіринасочійованим поліпозним риносинуситом. Морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки та поліпозної тканини хворих із різним типом назального поліпозу з метою визначення рівня експресії

конститутивної циклооксигенази показало достовірне зменшення активності даного ферменту у цитоплазмі клітин сполучнотканинної строми поліпів та слизової оболонки носової порожнини хворих на аспіринасодійований назальний поліпоз. Наявність достовірної статистичної різниці при дослідженні показників сполучнотканинної строми 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 аспіринасодійованого поліпозного риносинуситу.

Розділ 4 охоплює 17 сторінок машинописного тексту, добре ілюстрований таблицями та малюнками, описує біохімічні методи, які спрямовані на визначення біохімічного фенотипу організму – від первинного до кінцевих метаболітів. Біохімічні методи дозволили визначити специфічні метаболіти зміненого обміну, що утворюються в процесі порушення функції конститутивної циклооксигенази. Зниження експресії циклооксигенази приводить до накопичення сполук до рівня «блоку». У пацієнтів з поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю аспірину, відмічається достовірне збільшення рівня арахідонової кислоти в жирнокислотному спектрі ліпідів конденсату повітря, що видихається хворими, який становив $5,03 \pm 0,6$ нг/мл порівняно з $1,5 \pm 0,3$ нг/мл в групі здорових. Визначене також достовірне збільшення концентрації арахідонової кислоти сироватки крові у пацієнтів з аспіринасодійованим поліпозним риносинуситом. У жирно-кислотному спектрі сироватки крові хворих її вміст різко збільшується до $16,99 \pm 0,17$ % в порівнянні з $4,69 \pm 0,27$ % в нормі. Різке збільшення вмісту арахідонової кислоти призводить до зменшення рівня попередників, зокрема лінолевої та ейкозапентаєнової кислот. Виявлений дисбаланс жирних кислот у пацієнтів із аспіринасодійованим поліпозним риносинуситом свідчить про прозапальну спрямованість обміну ліпідів, що є одним із факторів, який сприяє безперервно прогресивному перебігу захворювання. Високий рівень арахідонової кислоти, дисбаланс жирнокислотного спектру та активація пероксидації ліпідів та білків

супроводжується накопиченням проміжних та кінцевих токсичних продуктів, які викликають метаболічну інтоксикацію організму. Розшифрований біохімічний фенотип сприяє розумінню процесів, що відбуваються в клітині та служить підтвердженням концепції дисертаційного дослідження.

Розділ 5 охоплює 27 сторінок машинописного тексту та присвячений визначенню клінічного фенотипу хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину. В результаті проведеного дослідження визначені СКТ-особливості поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину: у таких хворих є ураження практично всіх навколоносових пазух, включаючи лобну і основну, а також відмічається нестримний ріст поліпів з заповненням просвіту синусів і носової порожнини. В подальшому розвивається синдром «ремоделювання пазух». Значна розповсюдженість процесу у верхніх дихальних шляхах при вивчаємій патології асоціюється із частим ураженням нижніх дихальних шляхів – бронхіальна астма виявлена у 74,46 % хворих I групи. Було виявлено також ураження судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу практично у всіх хворих з поліпозним риносинуситом, асоційованим з непереносимістю аспірину. 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. Фенотипові ознаки зручні для використання в якості діагностичних та прогностичних критеріїв і відіграють вирішальне значення в індивідуалізації лікувальної тактики.

Розділ 6 присвячений проблемі діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на поліпозний риносинусит, охоплює 13 сторінок машинописного тексту і містить детальний опис розроблених дисертантом в співавторстві діагностичних методик. Розроблені способи діагностики відрізняються високою інформативністю та безпечністю і дають можливість встановити точний діагноз без використання небезпечних провокаційних

тестів. Також в цій главі проведене порівняння діагностичної цінності існуючих і запропонованих методів діагностики, що довело високу (100 %) інформативність та безпечність запропонованих методик.

Розділ 7 охоплює 19 сторінок машинописного тексту, добре ілюстрований таблицями та діаграмами і присвячений проблемі лікування поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину. Згідно гіпотези дослідження, одним із найбільш дієвих механізмів лікування є не тільки обмеження прийому засобів, що містять ацетилсаліцилову кислоту чи її похідні, а обмеження дієтичне, основна мета якого направлена на зменшення поступлення в організм продуктів харчування, що мають високий вміст природних саліцилатів. Доповнення стандартного лікування дієтотерапією через місяць забезпечило відсутність суб'єктивних скарг у 16,00 % пацієнтів. На 16 % (із 36,00 % до 20,00 %) зменшилась частка хворих із III ступенем виразності суб'єктивних клінічних проявів. Аналогічна тенденція відмічається при оцінці ступеню регресії поліпозної тканини в порожнині носа. Дотримання пацієнтами дієтичних обмежень сприяє стабілізації перебігу захворювання і підвищенню ефективності стандартної фармакотерапії. Також в цьому розділі описані результати вивчення регресії поліпів носа при фармакотерапії бронхіальної астми у хворих на аспіринову триаду з використанням антагоністів лейкотрієнових рецепторів. 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 %. Розміри та розповсюдження поліпів за результатами риноендоскопічного обстеження оцінено у 21,21 % – III ступінь поліпозу, 54,55 % хворих – II ступінь поліпозу, що відповідає наявності поліпів в межах середнього носового ходу, 8 хворих 24,24 % – I ступінь поліпозу.

Розділі 8 охоплює 17 сторінок машинописного тексту і присвячений проблемі периопераційної терапії хворих на поліпозний риносинусит.

Описане вирішення проблеми інтраопераційної кровоточивості у даної групи хворих в зв'язку з наявністю в них зниженої агрегаційної здатності тромбоцитів при нормальному їх вмісті в крові. Автором запропоноване використання амінокапронової кислоти. Оцінка ефективності передопераційної підготовки проводилась через 5 та 10 днів прийому препарату. 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. На десятий день час кровотечі нормалізувався і склав $3,84 \pm 0,36$ хв.

Запропонована методика ранньої післяопераційної терапії з додатковим включенням до базової терапії препарату «BNO 101» у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину, з метою досягнення якнайшвидшої ліквідації реактивних явищ і спрямування процесу регенерації слизової оболонки в фізіологічне русло, оскільки це є запорукою сприятливого перебігу післяопераційного періоду, раннього призначення протирецидивної терапії, що є вагомою передумовою попередження рецидивів хвороби у майбутньому. Результати досліджень продемонстрували, що у хворих дослідної групи, яким у післяопераційному періоді додатково до базової терапії призначався препарат «BNO 101», динаміка відновлення функції носового дихання за даними назальної пікфлуометрії і мукоциліарного транспорту за даними сахаринового тесту виявилась найбільш інтенсивною.

Заключний розділ «Узагальнення результатів дослідження» є логічним підсумком та стислим аналізом попередніх розділів дисертаційної роботи. Автор послідовно зупиняється на актуальності теми, меті та завданнях дослідження, на дизайні та методах дослідження, на основних етапах та результатах дослідження, на методах діагностики, методах консервативного та хірургічного лікування.

З дисертаційної роботи виходять десять висновків, які повністю відповідають завданням дослідження та відображають основні положення

дисертаційної роботи, містять елементи новизни, або підтверджують та конкретизують, на підставі власних досліджень, існуючі знання. Практичні рекомендації сформульовано чітко, вони доступні для використання в широкій практиці закладів охорони здоров'я.

Істотних зауважень до проведених досліджень, протиріч відносно мети і завдань немає.

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.

1. В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, описки, що не впливає на загальну позитивну оцінку даної роботи.
2. Рецензуєма дисертація має клінічний характер, тому доцільно би було би у відповідних розділах представити кілька найбільш типових клінічних випадків.
3. В списку літератури є джерела, датовані більш як 7 - 10 років тому. Однак, враховуючи незначну кількість публікацій з цієї теми, кожне джерело має певну цінність.

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

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

Запитання

1. Ви проводили лікування пацієнтів антилейкотрієновими препаратами, як вони впливали на перебіг бронхіальної астми у даної групи хворих?
2. Якою з Вашої точки зору є роль оториноларинголога у прийнятті рішення стосовно призначення антилейкотрієнових препаратів хворим з аспіриновою тріадою?
3. Які побічні ефекти антилейкотрієнових препаратів Ви спостерігали у пацієнтів?
4. Чи спостерігали ви випадки носових кровотеч у хворих при тривалому використанні топічних кортикостероїдів.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота І. В. Кошель «Поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину: механізми формування, діагностика та лікування», що подана на здобуття наукового ступеню 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 напрямком дослідження, актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом та рівнем виконання досліджень дисертація відповідає вимогам пункту 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 науковий ступінь доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор

кафедри оториноларингології

ДВНЗ «Національний медичний

університет імені О. О. Богомольця»

МОЗ України

В. М. Васильєв