

ВІДЗИВ

офіційного опонента,
доктора медичних наук, професора Мініна Юрія Вікторовича
на дисертацію Лупиря Андрія Вікторовича на тему:
«Патогенетичне обґрунтування застосування бактеріальної аутовакцини
у протирецидивному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит»,
представлену 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

Поліпозний риносинусит нерідко розвивається у осіб працездатного віку і призводить до зниження якості життя та розвитку ряду ускладнень. Вдосконалення лікування з метою підвищення його ефективності актуально по відношенню до будь-якої нозологічної форми. Особливо важливо вирішення питань адекватного і прогнозуючого лікування поліпозних риносинуситів.

Мало вивченою, нерідко суперечливою, а в роботі оториноларинголога дотепер не розкритою, є проблема протирецидивного лікування пацієнтів з поліпозним риносинуситом, що в чималій мірі пов'язано з різноманіттям причин та механізмів розвитку захворювання. Тому до останнього часу користується увагою поліетіологічна теорія виникнення поліпозного риносинуситу. Чимало істотних наукових досліджень останніх років було пов'язане з цією проблемою. Але їх урахування і спроби корекції при лікуванні хворих не призводять до повного одужання. Ця проблема має значення також у зв'язку з відсутністю комплексного підходу до обстеження хворих з поліпозним риносинуситом на різних етапах динамічного спостереження з метою обґрунтування необхідності проведення протирецидивних курсів лікування.

Прогресування інфекційно-алергічних, імунологічних, біохімічних розладів та початок формування поліпів в порожнині носу визначає необхідність розробки обґрунтованої системи клінічного та лабораторного моніторингу для забезпечення максимальної ефективності протирецидивного

лікування пацієнтів. Патогенетична гетерогенність поліпозного риносинуситу визначає необхідність диференційованого вивчення факторів сприяючих його рецидивуванню, конкретних механізмів реалізації морфофункціональних розладів, особливостей перебігу і, особливо — ефективність різних видів протирецидивного лікування.

Незважаючи на розуміння того, що ефективність лікування поліпозного риносинуситу, тяжкість перебігу та прогноз багато в чому пов'язані із впливом низки зовнішніх та внутрішніх факторів, відомості про конкретні механізми впливу цих факторів неоднозначні, дискретні, деякі мають взаємовиключний характер. Залишаються недостатньо вивченими питання особливостей перебігу поліпозного риносинуситу, мікробіоценозів слизової оболонки порожнини носу та ротоглотки за цієї патології, імунологічного статусу і основні загальноморфологічні, імуногістохімічні та біохімічні характеристики поліпозної тканини.

Таким чином, розв'язання проблеми, поставленої здобувачем, вимагає систематизованого міждисциплінарного підходу. Тема, обрана здобувачем, є актуальною та необхідною для розробки обґрунтованої системи протирецидивного лікування з визначенням індикаторів морфофункціональних порушень, а розгляд проблеми у вибраному аспекті є оригінальним та своєчасним.

Мета і завдання дослідження

Автор визначив своєю метою оптимізувати протирецидивне лікування хворих поліпозним риносинуситом шляхом патогенетичного обґрунтування застосування у ньому бактеріальної вакцини.

Для досягнення мети були поставлені завдання, які дозволять вирішити означену проблему на сучасному науково-методичному рівні.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Досягнення мети та виконання завдань роботи здійснено шляхом запровадження комплексної програми дослідження, основні етапи якої послідовно реалізовані на основі клінічних, епідеміологічних, експериментальних, імунологічних, морфологічних, біохімічних досліджень

з аналізом ефективності лікування хворих застосованими протирецидивними методами, порівняння їх результатів та визначення найбільш раціонального.

Під наглядом дисертанта знаходилося 300 хворих з поліпозним риносинуситом, які були розподілені на 5 клінічних груп по 60 пацієнтів. З них у кожній групі було 30 первинних та 30 хворих з рецидивом захворювання.

Робота побудована методично вірно, 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 і у віддалені терміни (до 3 років) після нього. Отриманні результати логічно взаємопов'язуються, узгоджуються між собою, висвітлюють основні тенденції в зміні показників системного та місцевого рівнів, які виникають під впливом застосованих методів лікування хворих.

В цілому вони є коректними, на їх підставі автором сформульовано висновки та практичні рекомендації, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень і є достатньо аргументовані.

Об'єкт дослідження - хворі на поліпозний риносинусит.

Предмет дослідження - мікробіоценоз слизової оболонки порожнини носу, морфологічні, імуногістохімічні та біохімічні особливості поліпів, стан місцевого та загального імунітету у хворих на поліпозний риносинусит, імунні реакції в умовах застосування бактеріальної аутовакцини в експерименті, зміни поліпозної тканини при дії бактеріальної вакцини, клінічні, мікробіологічні, фізіологічні показники, стан місцевого та загального імунітету і показники рецидивування поліпозу після застосування різних методів лікування.

Методи дослідження: загально клінічні та інструментальні методи дослідження, мікробіологічні, імунологічні, біохімічні, цитологічні, гістоморфологічні, імуноморфологічні та методи статистичного аналізу результатів отриманих даних.

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом НДР Харківського національного медичного університету, вона є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології за темами: «Можливості

використання імуномодулюючих комплексів у реабілітації хворих з патологією ЛОР-органів» (номер держреєстрації 0103U004541), «Медикаментозні та немедикаментозні фактори в реабілітації хворих з ЛОР-патологією та асоційованих з нею соматичних захворювань» (номер держреєстрації 0108U005253), щодо яких здобувач був співвиконавцем.

Таким чином, достатня кількість обстежених пацієнтів, сучасні методи лабораторного дослідження та ретельний клініко-статистичний аналіз отриманих результатів дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки та запропоновані автором практичні рекомендації обґрунтованими і вірогідними.

Достовірність і новизна отриманих результатів

Вперше на основі комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих поліпозним риносинуситом на місцевому і системному рівнях вивчено ефективність використання бактеріальної аутовакцини.

Науково обґрунтовано диференціальний підхід до вибору характеру лікування хворих поліпозним риносинуситом (прогностичний протокол оцінки ефективності лікування).

Відслідкована динаміка найбільш значущих параметрів, які характеризують окремі ланки патогенезу поліпозного риносинуситу при використанні різних схем проти рецидивного лікування. На основі порівняльного аналізу вираженості імуномодулюючого ефекту при дослідженні *in vivo* та *in vitro* виявлено перевагу вакцинації корпускулярною інактивованою вакциною в порівнянні з використанням для цієї мети лізату мікроорганізмів верхніх дихальних шляхів.

Розроблено метод лікування хворих поліпозним риносинуситом на основі вакцинації за допомогою бактеріальної інактивованої вакцини. Підтверджена його клінічна ефективність, динаміка змін показників основних ланок розвитку патології на місцевому та системному рівнях. За допомогою сучасних імунологічних, морфологічних, біохімічних, алергологічних методів обґрунтована методика її застосування.

Проведена комплексна оцінка стану системного і місцевого імунітету у хворих поліпозним риносинуситом в різні терміни після курсу проти-рецидивного лікування.

Виявлена динаміка морфологічних, імуногістохімічних, біохімічних змін поліпозної тканини під впливом різних методів протирецидивного лікування.

Визначені найбільш суттєві маркери клінічних, імунологічних, морфофункціональних, імунозапальних біохімічних порушень, що дозволили обґрунтувати принципи диференційованого підходу до лікування поліпозного риносинуситу, а також заклало основи об'єктивної оцінки ефективності лікування пацієнтів.

Показано, що застосування бактеріальної корпускулярної інактивованої аутовакцини за авторською методикою обумовлює санацію порожнини носу, що сприяє поліпшенню функції носового дихання, нюхової функції, зменшення скарг. Доведено гіпосенсибілізуючу дію аутовакцини щодо до мікробних алергенів за зниженням рівню специфічного Ig E.

Оригінальність розробленого методу лікування захищено деклараційним патентом на винахід.

Наукова цінність дослідження полягає у реалізації системного підходу до удосконалення лікування поліпозного риносинуситу на підставі застосування інактивованої бактеріальної аутовакцини та оцінки інфекційного, імунозапального, морфологічного факторів, інтегративних синергічних змін у тканинному континуумі в успішності протирецидивного лікування захворювання.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено та апробовано метод вакцинації хворих на поліпозний риносинусит за допомогою інактивованої бактеріальної корпускулярної вакцини, обґрунтована методика його застосування.

Запропоновано диференційований підхід до вибору методу протирецидивного лікування хворих на поліпозний риносинусит.

Клінічними, імунологічними, мікробіологічними, морфологічними методами дослідження показано зменшення частоти рецидивів захворювання, що підтверджує ефективність розробленого методу.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

Отримані результати у повній мірі відображено автором у 39 наукових працях, із них 23 статті у фахових виданнях, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних досліджень (6 у виданнях іноземних держав або у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 12 у моноавторстві), 15 тез у матеріалах наукових форумів, 1 деклараційний патент України на винахід. Це відповідає встановленим вимогам до дисертацій, що подаються на здобуття наукового ступеня доктора наук.

Оформлення дисертації та її структура

Рукопис дисертації побудовано за традиційним планом, викладено на 362 сторінках машинописного тексту, він складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Дисертаційну роботу достатньо ілюстровано, матеріал наводиться у 50 таблицях і 44 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.

Огляд літератури повністю розкриває сучасні уявлення про клініко-епідеміологічні особливості, етіопатогенез поліпозного риносинуситу, його імуноморфофункціональні особливості, сучасні концепції комплексної терапії, застосування бактеріальних імуномодуляторів. Огляд викладений грамотною літературною мовою, сприймається легко. Цей розділ завершується аналізом недостатньо досліджених питань і обґрунтовує необхідність їх подальшого вивчення. Для викладення літературного огляду використано 227 джерел літератури, що відображені у бібліографічному

списку. Список використаної літератури складений згідно чинному стандарту.

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.

У другому розділі дисертації наведено концептуальну модель та програму 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.

У третьому розділі визначено та представлено клінічну характеристику пацієнтів з поліпозним риносинуситом в аспектах характеру супутньої патології, причин захворювання, скарг, кількості оперативних втручань в залежності від тривалості захворювання, результатів ринологічного, комп'ютерногомографічного обстежень, визначення стану нюхового аналізатору, функції миготливого епітелію, поширеності поліпозного процесу в приносових пазухах тощо.

У четвертому розділі наведено результати досліджень стану системи імунного захисту хворих з поліпозним риносинуситом на системному та місцевому рівнях. Одержані дисертантом дані переконливо свідчать про те, що у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу необхідним є проведення заходів, які сприяють відновленню локального імунітету слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, зниженню ролі мікробного фактору у генезі риносинуситу, особливо його поліпозної форми.

П'ятий розділ. В ньому за допомогою загально морфологічних, імуногістохімічних та біохімічних методів дана характеристика поліпозної тканини. На основі цього автор пропонує розділять поліпи на молоді, зрілі та старі.

У шостому розділі наведено експериментальне та клініко-патогенетичне обґрунтування використання бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу. Здійснено порівняльний аналіз імуномодуючої активності лізатів мікроорганізмів та інактивованої корпускулярної вакцини в умовах експерименту, отримано патоморфологічне підтвердження ефективності застосування бактеріальної

аутовакцини в клінічних умовах, відображені біохімічні зміни поліпозної тканини при поліпозному риносинуситі під впливом бактеріальної аутовакцини, наведено принципи клінічного застосування бактеріальної аутовакцини при поліпозному риносинуситі.

У цьому розділі наведена оцінка ефективності використання аутовакцини в системі протирецидивного лікування хворих на поліпозний риносинусит. Розглядаються аспекти корекції імунного стану, мікробіологічної картини та клінічних проявів поліпозного риносинуситу за різних схем введення аутовакцини, порівняльної клінічної ефективності лікування аутовакциною та іншими методами протирецидивної терапії поліпозного риносинуситу, результати катамнестичного спостереження за пацієнтами при різних схемах протирецидивного лікування.

Отримані результати важливі не тільки для розуміння патогенезу поліпозного риносинуситу, а й відкривають нові можливості для первинної й вторинної профілактики, діагностики та оцінки ефективності протирецидивного лікування пацієнтів з поліпозним риносинуситом.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумки представлених в роботі даних дослідження, змістовно та доказово пояснює найбільш важливі факти та положення.

Важливою та перспективною є розроблена дисертантом патогенетично обґрунтованою система клінічного моніторингу і оцінки ефективності протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу із визначенням індикаторів морфофункціональних порушень, а головне — розроблено спосіб лікування хворих на поліпозний риносинусит із застосуванням бактеріальної корпускулярної аутовакцини. Такі підходи є новими, що підтверджується деклараційним патентом України на винахід.

З дисертаційної роботи виходять одинадцять 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.

Зауваження

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не встановлено.

При описанні характеру лікування і аналізі результатів потрібно було б більш чітко говорити про характер і об'єм хірургічного лікування хворих.

Відносним недоліком роботи є відсутність співставлення між результатами ефективності лікування та ступенем імуномодельючого, гіпосенсибілізуючого ефекту проведеного лікування. Це показало б в організмі ті зміни, на корекцію яких було направлено лікування в різних групах хворих.

Для характеристики лікування хворих 5-ї клінічної групи використано термін стандартне лікування.

В даний час призначення тільки антибактеріальних препаратів не є загальноприйнятим і тому його не можна називати стандартним. Поліпоетмоїдотомія, теж не є загальноприйнятим хірургічним втручанням при цій патології.

Автор часто говорить про патогенез, патогенетичну спрямованість лікування, патогенетичне значення корекції виявлених змін. Мені здається, до використання цього терміну потрібно відноситися обережніше, бо до даного часу немає чіткого уявлення про патогенез захворювання.

Запитання

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді на наступні питання:

1. Чи проводили Ви подальше спостереження за пацієнтами з поліпозним риносинуситом з метою оцінки більш тривалої динаміки

досліджуваних Вами показників?

2. Як Ви можете пояснити встановлений Вами факт, підвищення щільності TLR2 та TLR4 в епітелії поліпозної тканини?

3. Які морфологічні або імунологічні критерії лежать в основі розподілу поліпів на молоді, зрілі та старі ? Чи має значення це для вибору характеру протирецидивної терапії ?

4. Чим можна пояснити більш суттєву нормалізацію системного імунітету і взагалі кращий показник видужання після застосування бактеріальної вакцини при первинному лікуванні хворих ?

5. Чи потрібно вакцинувати хворих при початкових стадіях поліпозного риносинуситу, коли не порушена дихальна функція ?

Таким чином великий об'єм клінічних даних, статистичний аналіз отриманих результатів дозволили здобувачу підтвердити достовірність положень, висновків та практичних рекомендацій, що в повній мірі відображено у рукописі дисертації.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Лупиря А. В. «Патогенетичне обґрунтування застосування бактеріальної аутовакцини у протирецидивному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит» 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 — оптимізації протирецидивного лікування хворих з поліпозним риносинуситом шляхом обґрунтування диференційованого підходу до його призначення, розробки нових методів лікування, удосконалення проведення медико-соціальної експертизи цієї патології.

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 її присудження.

Офіційний опонент,
провідний науковий співробітник відділу
запальних захворювань ЛОР-органів
ДУ «Інститут отоларингології імені
проф. О. С. Коломійченка НАМН України»,
доктор медичних наук, професор

Ю. В. Мінін