

ВІДЗИВ ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук Волянського Андрія Юрійовича, завідувача кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 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

В останні роки суттєву значущість набуває проблема незлоякісних неопластичних захворювань, розповсюдженість яких зростає. Серед них поліпозний риносинусит характеризується не тільки високими показниками захворюваності, а й значною частотою рецидивування, чисельністю запущених випадків тощо, незважаючи на великий прогрес, досягнутий медичною наукою у лікуванні й профілактиці цього захворювання.

Така негативна тенденція нерідко обумовлюється недостатнім урахуванням можливостей залучення імунного механізму превенції та терапії у лікувальних схемах щодо поліпозного риносинуситу і відкриває великі перспективи застосування вакцинації. Це потребує нових підходів до діагностичних критеріїв та лікувально-профілактичної тактики відносно поліпозного риносинуситу. Проте, досі фундаментальних наукових досліджень в цьому напрямку обмаль.

З огляду на це, проблематика дисертаційної роботи А. В. Лупиря є актуальною та вельми важливою. Предметом дослідження дисертації є широка гамма клінічних, мікробіологічних, імунних та імунозапальних, морфологічних, біохімічних та інших груп показників. Враховуючи, що перебіг та прогноз щодо поліпозного риносинуситу багато в чому залежить не тільки від поточного статусу на момент обстеження, а й передуючого стану організму та

особливостей його реакції на етіологічний інфекційний фактор, дисертантом обґрунтовано обрано напрямок дослідження, спрямований на оптимізацію протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу шляхом патогенетичного обґрунтування застосування у ньому бактеріальної аутовакцини.

Сучасною тенденцією у медичній науковій та практичній галузях є пошук засобів індивідуалізації лікувально-діагностичних та профілактичних заходів. Одним із логічних підходів до цього є урахування ролі інфекції та імунної відповіді у ініціації та розвитку поліпозного риносинуситу. Однак ці питання залишаються мало дослідженими і остаточно не визначеними, що значно утруднює як лікування таких хворих, так і профілактику прогресування і рецидивування захворювання.

Вищенаведене дає підґрунтя стверджувати, що наукова проблема, сформульована в дисертації, є актуальною.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечується репрезентативним обсягом обстеження у 300 осіб.

Слід особливо зазначити адекватний меті дослідження методологічний підхід, високий методичний рівень дослідження, використання сучасних засобів та високоінформативних методів дослідження, що дозволяє скласти розгорнуте уявлення про механізми реалізації системних порушень в умовах поліпозного риносинуситу. Аналіз отриманих дисертантом фактів ґрунтується на ретельному та грамотному статистичному опрацюванні даних. Статистичні інструменти, які використані у дослідженні, адекватні меті та задачам дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота є фрагментом ряду комплексних науково-дослідних робіт кафедри оториноларингології ХНМУ за останні роки: «Можливості використання імуномодулюючих комплексів у реабілітації хворих з патологією ЛОР-органів» (держ. реєстраційний номер 0103U004541), «Медикаментозні та немедикаментозні фактори в реабілітації хворих з ЛОР-патологією та асоційованих з нею соматичних захворювань» (держ. реєстраційний номер

0108U005253), в яких здобувач був виконавцем і ним особисто здійснено певний обсяг робіт.

Таким чином, достатня кількість обстежених хворих, сучасні методи дослідження та статистичної обробки тощо дозволяють вважати отримані наукові положення дисертації, висновки та запропоновані автором практичні рекомендації обґрунтованими і вірогідними.

Достовірність і новизна отриманих результатів

В цілому методологічний підхід є коректним, що дозволило автору достатньо аргументовано сформулювати висновки та практичні рекомендації, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень.

На основі комплексного обстеження 300 хворих на поліпозний риносинусит виявлено складні механізми формування і рецидивування поліпозного риносинуситу. Дослідження клінічних, екзогенних, ендогенних, патогенетичних (мікробіологічних, імунних, імунозапальних, морфологічних, біохімічних) факторів дозволило довести, що саме їх особливості визначають формування та прогресування проліферативних процесів у пацієнтів з поліпозним риносинуситом і тим самим визначають прогноз. Застосування ж інактивованої корпускулярної бактеріальної аутовакцини забезпечує протективний протирецидивний ефект в кількарічній динаміці, підвищує ефективність лікувально-профілактичної тактики щодо поліпозного риносинуситу. Таким чином, робота має ґрунтовне теоретичне та практичне значення.

Зіставлення літературних даних і результатів дисертаційної роботи дозволяють зробити висновок про новизну ряду положень, основним з яких є те, що на підґрунті поглибленого вивчення клінічних, мікробіологічних, імунних та імунозапальних, морфологічних та біохімічних показників з урахуванням різноманітних лікувальних підходів, зокрема, різних схем застосування бактеріальної аутовакцини, вперше отримано цілісне уявлення про імуномікробіологічні механізми реалізації патологічного процесу при поліпозному риносинуситі. Автором запропоновано клініко-патогенетичне обґрунтування та розроблено нову концепцію протирецидивної лікувально-

профілактичної тактики у таких пацієнтів, оптимізації критеріїв проведення медико-соціальної експертизи цієї патології.

Запропоновані способи діагностики та лікування впроваджено в практичну охорону здоров'я на базі комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова, комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 30», державного закладу «Дорожня клінічна лікарня станції Харків СТГО «Південна залізниця», центральних районних лікарень Харківської області.

Висновки і практичні рекомендації дисертації можна рекомендувати до подальшого широкого впровадження в практику роботи оториноларингологів з метою підвищення якості лікування, профілактики і прогнозування перебігу поліпозного риносинуситу.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертації досить повно опубліковані у 39 наукових працях, в тому числі 23 статтях у наукових фахових журналах, визначених МОНУ (зокрема, 6 у журналах, індексованих міжнародними наукометричними базами чи за кордоном, 12 в моноавторстві), та 15 тезах у збірниках матеріалів з'їздів, симпозіумів та конференцій; отримано 1 деклараційний патент на винахід. Це відповідає встановленим вимогам до дисертацій, що подаються на здобуття наукового ступеня доктора наук.

Публікації за темою дисертації дозволяють ознайомитись з результатами роботи науковцям та лікарям-оториноларингологам.

Результати досліджень та основні положення роботи висвітлені у доповідях на: на XXIV міжнародному конгресі міжнародної академії патології (Амстердам, 2002); на міжнародній конференції «Сучасні технології діагностики та лікування захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха» (Київ, 2004); на II національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації на тему «Сучасні досягнення клінічної імунології й алергології» (Київ–Миргород, 2007); на X, XI та XII з'їздах оториноларингологів України (Судак, 2005, 2010; Львів, 2015); на щорічних конференціях Українського наукового медичного товариства оториноларингологів (Чернівці, 2002; Дніпропетровськ, 2003, 2015; Київ, 2004,

2009, 2011; Харків, 2004; Місхор, 2006, 2007; Черкаси, 2008; Ялта, 2008; Севастополь 2009, 2013; Полтава, 2014; Одеса, 2016); на засіданнях Харківського обласного наукового медичного товариства оториноларингологів (2002–2016); на науково-практичній конференції «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2002, 2004).

Оформлення дисертації та її структура

Дисертація побудована традиційно, викладена на 362 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал і методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку використаних джерел, який налічує 381 публікацію, в тому числі 145 — кирилицею та 236 — латиницею. Робота достатньо ілюстрована 50 таблицями і 44 рисунками.

Вступ містить усі необхідні складові. Автором сформульовано мету і завдання, які повністю розв'язано в результаті дослідження.

Огляд літератури являє собою оцінку сучасного стану проблеми, з відображенням недостатньо досліджених питань і обґрунтовує необхідність подальшого вивчення їх. Дисертант достатньо глибоко проаналізував дані багатьох авторів по окремих проблемних питаннях та показав свою критичну позицію щодо суперечливості відомих фактів. Інформація, яка викладена в цьому розділі, представлена грамотно, свідчить про добре володіння літературним матеріалом, вміння аналізувати наукові дані та висвітлювати нерозв'язані питання.

В другому розділі наведено характеристику матеріалу та методів дослідження, детально та методично описані використані діагностичні процедури, як загальноприйняті (що дозволило автору верифікувати діагноз), так і сучасні дослідницькі методи. Застосування цих методів дослідження дозволило автору визначити та розрахувати показники, необхідні для обґрунтування основних положень дисертації. Слід відзначити сучасний вибір методів комплексного обстеження хворих, а також методологічно коректний підхід до статистичного аналізу отриманих результатів.

В розділі 3 дисертантом досить якісно представлено клінічну характеристику пацієнтів з поліпозним риносинуситом. Звертає на себе увагу на

те, що здобувач, аналізуючи одержані результати при їх порівняльній оцінці з результатами інших авторів, спирається переважно на дані проспективних рандомізованих досліджень, що відповідає сучасним підходам до аналізу матеріалу з урахуванням доктрини доказової медицини. Вищезначене надає перспективу для коректної стратифікації та індивідуалізації лікувально-профілактичної програми. Досить доцільним є узагальнення отриманих результатів у вигляді ранжування параметрів за рівнем значущості.

В четвертому розділі автором представлено аналіз вивчення вельми актуального питання, фундаментального щодо усієї решти аспектів дослідження: стану системи імунного захисту на місцевому та системному рівнях у пацієнтів з поліпозним риносинуситом. Вивчалися рівні В- та Т-лімфоцитів (та їх популяцій) Виявлено, що кількість В-лімфоцитів була значно більшою у хворих на ПРС (у 3 рази), що вказує на мікробну причину цієї патології. Також у хворих на ПРС має місце низький вміст IgA та підвищений вміст IgM, що передбачає дію антигенного стимулу, певно, мікробного характеру. Дослідження сенсibiliзації до мікробних антигенів *S.aureus* та *K. pneumoniae* за IgE показало, що серед хворих на ПРС 1/3 мають стан IgE-гіперчутливості до цих антигенів. При дослідженні цитокінового статусу виявлене, що у хворих на ПРС достовірно підвищений рівень ІЛ-1 та знижений рівень ІНФ- γ . Показники загального та місцевого імунного статусу хворих на ПРС вказують на мікробну етіологію порушень та передбачають необхідність індивідуальної корекції бактеріальною аутовакциною.

В розділі 5 представлено різнобічний аналіз стану поліпозної тканини у пацієнтів з поліпозним риносинуситом в загальноморфологічному, імуногістохімічному, біохімічному аспектах. Порівняльний аналіз переконливо свідчать про отримані дисертантом принципово нові положення щодо особливостей структурно-метаболического стану та ролі окремих факторів у реалізації проліферативного процесу в умовах поліпозного риноситуситу. Коректно використовуючи літературні дані, автор знаходить пояснення визначеним фактам, що не залишає сумніву в їх переконливості.

Шостий розділ присвячений експериментальному та клініко-патогенетичному обґрунтуванню використання бактеріальної аутовакцини у

комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу. Автор вдало побудував і власне дослідження, і виклад матеріалу, наводячи спочатку результати порівняльного аналізу імуномодулюючої активності лізатів мікроорганізмів та інактивованої корпускулярної вакцини в умовах експерименту, а потім, цілком логічно: патоморфологічне підтвердження результативності застосування бактеріальної аутовакцини в клінічних умовах, біохімічні зміни поліпозної тканини при поліпозному риносинуситі під впливом бактеріальної аутовакцини, принципи клінічного застосування бактеріальної аутовакцини при поліпозному риносинуситі. Істотних зауважень щодо цього розділу немає.

Останній, сьомий розділ рукопису присвячено результатам оцінки ефективності використання аутовакцини в системі протирецидивного лікування хворих на поліпозний риносинусит. В ньому автор, зокрема, із застосуванням сучасних, в тому числі багатofакторних, методів статистичного аналізу (послідовного аналізу Вальда, дискримінантного аналізу) доводить до логічного завершення своє дисертаційне дослідження, наводячи розв'язання усіх поставлених завдань та обґрунтовуючи висновки й практичні рекомендації. Отримані дані надали можливість автору встановити найбільш значущі критерії, які відбиваються на клінічному стані пацієнтів з поліпозним риносинуситом та якості їх життя. Визначені закономірності дозволили дисертанту логічно представити місце кожної з досліджених ланок в патогенезі досліджуваної патології. Нові дані, які отримані дисертантом, доцільно використовувати не тільки для прогнозування перебігу захворювання та прогредієнтності патологічного процесу, а й оцінки ефективності терапії та якості ремісії. Привабливим аспектом цього розділу є пропонування автором простих та доступних методів оцінки показників прогресування захворювання.

В усьому рукописі фактичний матеріал дисертант представляє у таблицях та рисунках, які допомагають правильно зрозуміти та інтерпретувати одержані результати.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» включає обговорення результатів власних досліджень із залученням порівняльного аналізу отриманих даних з результатами, які висвітлені у вітчизняній та

зарубіжній літературі. Досить цінним є те, що за всіма суперечливими питаннями автор наводить своє аргументоване бачення проблеми.

Особливу увагу в усьому рукописі привертає оцінка досліджених параметрів у їх взаємозв'язку між собою і завжди — з проведенням клінічних паралелей, що є гарним тоном і підвищує практичну цінність результатів проведеного дослідження. Пояснення визначеним фактам виглядають досить логічними та свідчать про високий професійний рівень дисертанта.

З дисертаційної роботи Лупиря А. В. виходять 11 висновків, які повністю відповідають завданням дослідження та відображають основні положення дисертаційної роботи, що виносяться на захист.

Практичні рекомендації зрозумілі, доступні для використання в широкій практиці закладів охорони здоров'я.

Зауваження

Принципових недоліків у власне дисертаційній роботі не визначено.

Окремими фрагментами огляду літератури, де викладаються загальновідомі дані щодо окремих захворювань, гарно було б пожертвувати на користь детальнішого розбору сучасного розуміння клініко-патогенетичних аспектів безпосередньо досліджуваної патології. У другому розділі бажано було б більш наочно відобразити дизайн дослідження. П'ятий розділ містить чималу кількість рисунків, які можна було б винести у додатки, зосередившись на інтерпретаційній складовій. Сьомий розділ занадто формалізований, перенасичений математичними викладками. Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» перенасичений числовими даними, частину з яких можна було б не наводити, виклавши їх лише по суті і зробивши посилання на відповідні відомості й ілюстративний матеріал, викладений у рукописі вище.

Вищезначені зауваження стосуються по суті технічних аспектів і не знижують науково-теоретичної та практичної значущості роботи.

Запитання:

1. Чи наявний аутоімунний компонент в механізмі розвитку виявлених імунозапальних змін?

2. Чому вибрали шлях введення аутовакцини – підшкірний, а не інтраназальний, беручи до уваги відносну автономію імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів?

3. Чому аутовакцина при поліпозному риносинуситі більш ефективна, ніж застосування антибіотиків?

4. Чим відрізняється дія аутовакцини від застосування мукозальних вакцин для місцевого застосування?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Лупиря Андрія Вікторовича «Патогенетичне обґрунтування застосування бактеріальної аутовакцини у протирецидивному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит» є закінченим дослідженням, у якому надано обґрунтування нового наукового напрямку, що полягає в оптимізації протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу шляхом з'ясування підґрунтя патогенетичного застосування у ньому бактеріальної аутовакцини; розроблення нових методів профілактики, діагностики та надання базових засад лікувальних підходів; оптимізації критеріїв проведення медико-соціальної експертизи цієї патології.

Дисертаційна робота Лупиря А. В. за актуальністю проблеми, науковою новизною та практичним значенням повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти і науки України щодо кандидатських 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.

Завідувач кафедри
клінічної імунології та мікробіології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
д. мед. н.

А. Ю. Волянський