

## **ВІДЗІВ**

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Кіщука Василя Васильовича на дисертаційну роботу аспіранта кафедри оториноларингології Буковинського державного медичного університету Мазур Ольги Олександрівни “Діагностика та лікування хронічного гнійного верхньощелепного синуситу у хворих на цукровий діабет 1-го типу”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.19 – “оториноларингологія”.

### **АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗВ’ЯЗОК З ПЛАНАМИ ВІДПОВІДНИХ ГАЛУЗЕЙ НАУКИ**

Незважаючи на зростаючий арсенал засобів та методів лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит (ХГВС), частіше досягається фаза ремісії, ніж стійке одужання. Кількість людей з запальними процесами у приносних пазухах невпинно зростає, це пов’язано з погіршенням екологічної ситуації, послабленням місцевого і системного імунітету, розвитком антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів.

Це захворювання небезпечно орбітальними та внутрішньочерепними ускладненнями, що особливо важливо в плані прогнозу для хворих на важку супутню патологію, зокрема цукровий діабет.

Ефективне лікування хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ), зокрема ХГВС, особливо на тлі ЦД, залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини. У таких хворих досить часто спостерігається мікроекологічні порушення нормального біоценозу слизових оболонок ВДШ та шлунково-кишкового тракту.

Більшість відомих способів лікування гнійних запальних захворювань приносних порожнин направлених на пригнічення інфекції антибактеріальними препаратами. Але резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних засобів знижує ефективність лікування, а їх імунодепресивна дія посилює недостатність місцевого і системного імунітету, що призводить до заселення слизових оболонок відкритих порожнин патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами. Це в свою чергу погіршує перебіг основного захворювання.

При лікуванні хронічних гнійних запальних захворювань приносних порожнин потрібно забезпечити не тільки ефективний вплив на збудників, але і адекватно впливати на імунологічну реактивність макроорганізму та відновити мікробіоценоз слизових оболонок ВДШ та кишківника. Дослідження насамперед спрямовані на поглиблене вивчення механізмів взаємообтяження захворювань, покращення результативності лікування, скорочення його термінів та досягнення тривалої ремісії.

Отже, існує необхідність поглибленого вивчення причин незадовільних результатів лікування ХГВС, особливо у хворих на ЦД 1-го типу, вивчення шляхів його оптимізації та корекції.

Набуло поширення використання пробіотичних препаратів в лікуванні хронічних неспецифічних запальних захворювань. Відновлення природнього мікробіоцинозу має імуностимулюючу дію, яка посилює компенсаторні механізми імунологічного захисту організму.

### **ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ**

Проведенні дослідження відповідають темі НДР курсу оториноларингології Буковинського державного медичного університету «Оптимізація методів лікування хворих з ендотоксикозами в практиці інтенсивної терапії (№ державної реєстрації 0115U002767).

### **ОБГРУНТОВАНІСТЬ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ**

У клінічній частині роботи покладено результати обстеження 78 хворих на ХГВС з наявністю ЦД 1-го типу, 20 хворих на ХГВС без супутньої патології та 10 практично здорових осіб відповідного віку.

На основі обстеження хворих дисертант вивчила та охарактеризувала дані мікробіологічних (визнання видового складу і популяційного рівня та оцінка стану мікробіоценозу слизових оболонок носа, ППН та товстої кишки), імунологічних (визначення основних показників клітинної і гуморальної ланок системного імунітету, а також неспецифічної ефекторної систем протиінфекційного захисту: CD3<sub>±</sub>, CD4<sub>±</sub>, CD8<sub>±</sub>, та CD22 +лімфоцитів, IgA, IgM, IgG, фагоцитарну активність, фагоцитарне число, НСТ стимульоване пірогеналом, ЦК у крові, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), біохімічних (визначення молекул середньої маси периферичної крові (МСМ)), дані клінічних та додаткових методів дослідження (рентгенографія ППН,КТ,МРТ). Використано сучасні та високоінформативні методи дослідження. Здійснений клінічний науковий аналіз отриманих результатів та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках.

Статистична обробка цифрових даних та їх аналіз проведені на сучасному рівні та дають підставу вважати, що викладені в дисертації положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані. Висновки логічні, впливають з матеріалів дослідження, чітко сформульовані, відповідно до поставлених завдань.

## **НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Вперше доведено діагностичну цінність показників імунологічних та біохімічних досліджень у перебігу ХГВС у хворих на ЦД 1-го типу.

Визначено особливості перебігу ХГВС з ЦД 1-го типу, які характеризуються вираженими явищами дисбіозу слизових оболонок носа, приносних пазух і товстої кишки, змінами рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та молекул середньої маси (МСМ) периферичної крові, зсувами в клітинній та гуморальній ланках системного імунітету.

Вперше оцінено особливості порушень мікробіоценозів верхньощелепних пазух та товстої кишки і проведено порівняльну характеристику мікробіологічних показників у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу залежно від статі, віку, важкості перебігу, тривалості захворювання та методів патогенетичної терапії із застосуванням та баз мультипробіотичного препарату з визначенням ступеню дисбіотичних змін.

Вперше встановлено прогностичну цінність показників клінічного, мікробіологічного, імунологічного та біохімічного досліджень для оцінки та прогнозування клінічного перебігу поєднаної патології ХГВС з ЦД 1-го типу. Проведені дослідження поглибили уявлення про патогенетичні особливості перебігу ХГВС у хворих на ЦД 1-го типу, визначили можливості оптимізації та ефективної корекції лікування даної поєднаної патології.

## **ПОВНОТА ВИКЛАДУ ОСНОВНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ.**

Дисертаційна робота Мазур О.О. виконана на високому методичному рівні, має за основу достатній обсяг фактичного матеріалу.

Автор повністю виклав матеріали дисертації у 20 публікаціях. З них 8 статей в наукових виданнях, що індексуються наукометричними базами та 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 3 тези у матеріалах науково-практичних конференцій, патент на корисну модель та 4 раціоналізаторські пропозиції. Публікації відповідають вимогам та повністю відображають матеріал дисертації. Основні положення дисертації доповідались на з'їздах та конференціях оториноларингологів України.

## **СТРУКТУРА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ**

Зміст автореферату та основних положень дисертації ідентичні.

Зміст, структура та оформлення дисертації відповідають встановленим вимогам. Дисертація написана за традиційним планом і складається із вступу, огляду літератури, розділу методів та матеріалів, 3-х розділів власних

досліджень, практичних рекомендацій, списку використаних джерел – 394 (263 - кирилицею, 131 – латиницею). Робота ілюстрована 32 таблицями та 6 рисунками. Назва дисертації відповідає її змісту, мета і завдання сформульовані логічно, аргументовані. Основні положення дисертації викладені послідовно, чітко, відповідають змісту роботи, написані грамотною українською мовою, легко читаються та сприймаються.

У вступі пошукач обґрунтовує актуальність теми, мету, завдання, наукову новизну та практичну значимість одержаних результатів.

Розділ 1 «Огляд літератури» написаний послідовно. Автор показує сучасний стан проблеми при поєднаній патології (ХГВС + ЦД 1-го типу).

Дисертант описує невирішені та спірні питання і закінчує коротким резюме стосовно необхідності проведення досліджень з приводу ХГВС поєданого ЦД 1-го типу, визначає питання, які потрібно висвітлити.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» дана детальна характеристика груп хворих та достатній обсяг клінічних, біохімічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень. Впроваджено сучасний набір інформативних методик.

У розділі 3 автор дає детальну характеристику хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу, та змінам показників, які виявлені в результаті клініко-лабораторних та імунологічних досліджень у пацієнтів з даною патологією. Одержані результати зниження відносних показників клітинного імунітету при одночасній активації вроджених клітинних факторів, але при їх низькій функціональній здатності може бути одним із «ключів» до розв'язання розуміння особливості хронізації запального процесу при ХГВС на тлі ЦД 1-го типу, коли перерозподіл імунних сил між адаптивним і вродженим імунітетом призводить до неадекватної імунної відповіді.

У розділі 4 дисертант детально характеризує видовий і клітинний склад мікробіоти вмісту ВЩП та товстої кишки у хворих на ХГВС, що перебігає на тлі ЦД 1-го типу. При цій поєднаній патології настає елімінація із біотопу автохтонних облигатних мікроорганізмів – біфідобактерій, лактобактерій та ін.

На цьому фоні настає масивна контамінація та проліферація у біотопі умовнопатогенних ентеробактерій, пріотелл, пневмококка, стрептококів, мораксел, дріжджеподібних грибів роду *Candida*. Формується дисбаланс автохтонних облигатних факультативних та алохтонних мікроорганізмів за рахунок формування вираженого дефіциту автохтонних облигатних бактерій та зростання кількості та домінуючої ролі умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів у верхньощелепних пазухах.

Суттєво знижується (87,5%) виявлення найважливіших за мультифункціональною роллю у товстокишковому мікробіоценозі

біфідобактерій, пептострептококів (у 3,8 рази), ентерококів (7,33 разів) і навпаки зростає кількість умовно патогенних анаеробних бактерій роду *Clostridium* (у 12,6 раз), факультативних анаеробних та аеробних ентеротоксигенних ешерихій на 62% та ін.

ЦД 1-го типу призводить до погіршення мікроекологічної системи «мікробіота-макрорганізм» за рахунок сформованого дефіциту біфідо-, лактобактерій, пептострептококів, ентерококів, контамінації порожнини товстого кишківника умовно патогенними ентеробактеріями.

Отримані результати є основою для вивчення клінічного перебігу та оптимізації лікування хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу з використанням мультипробіотичного препарату.

У розділі 5 автором проаналізовані результати комплексного лікування хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу з використанням мультипробіотичного препарату на основі лакто-, біфідо-, оцтово-, ізопропіловокислих бактерій.

Ефективність лікування оцінювали за клінічною картиною перебігу, даними об'єктивного огляду, функціональних методів обстеження, променевих методів дослідження (Ро-грама чи КТ ПП), імунологічного та мікробіологічного дослідження.

Безпосередні результати оцінювали як «значне покращення» (стійка ремісія або клінічне одужання), «покращення», «без змін», «погіршення». Оцінювали результати до і після лікування.

Системне (пероральне) застосування мультипробіотичного препарату в комплексному лікуванні хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу прискорює клінічне одужання, ліквідує дисбіотичні порушення слизових оболонок верхніх дихальних шляхів та товстої кишки нормалізує систему системного імунітету та усуває прояви ендогенної інтоксикації, що дозволяє рекомендувати розроблений спосіб лікування для широкого застосування в клінічній практиці.

У розділі 6 проведений детальний аналіз та узагальнення результатів клінічних, мікробіологічних, лабораторних, імунологічних досліджень та проаналізовано безпосередні та віддалені результати спостережень за досліджуваними пацієнтами; проведено підсумкову оцінку ефективності застосування мультипробіотичного препарату (Симбітер) у комплексній терапії у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу. Відновлення природного мікробіоцинозу має імуностимулюючу дію, яка посилює компенсаторні механізми імунологічного захисту організму. При лікуванні хронічних гнійних запальних захворювань приносівих порожнин (зокрема ХГВС з ЦД 1-го типу) потрібно забезпечити не тільки ефективний вплив на збудника, але і адекватно корегувати імунологічну реактивність макроорганізму та відновити мікробіоценоз слизової оболонки ВДШ і товстої кишки. Використання пробіотика «Симбітер» в комплексному

лікуванні хворих з ХГВС з ЦД 1-го типу показано його деконтамінуючу і мікрорегуляторну функцію товстокишкового мікробіоцинозу (у хворих), є патогенетично доцільним та клінічно-ефективним.

Висновки сформульовані на основі одержаних результатів досліджень, є новими, логічні, детально обґрунтовані, відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації ґрунтовні та відповідають запитам практичної оториноларингології.

## ЗАУВАЖЕННЯ ТА ЗАПИТАННЯ

Зустрічаються деякі орфографічні і стилістичні помилки, подання результатів дослідження в різних вимірах, що не знижують теоретичного та практичного значення дисертації. Принципових зауважень до викладу дисертації не маю.

В рамках дискусії хотілось би почути відповіді дисертанта на слідуєчі запитання :

1. Які особливості клінічного перебігу, на Вашу думку, є найбільш характерними для хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит (ХГВС) з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу?
2. Чи всім хворим Вашого дисертаційного дослідження проводилась КТ приносних пазух? На які рентгенологічні ознаки Ви звертали увагу? Чим відрізняються рентгенологічні особливості ХГВС з ЦД та ХГВС без супутньої патології?
3. Яка тривалість ЦД була у Ваших хворих на ХГВС? Чи впливають тривалість і важкість ЦД на перебіг ХГВС?
4. Чи проводились хворим на ХГВС з ЦД 1-го типу оперативні втручання, чи враховували Ви їх у своєму дисертаційному дослідженні?
5. Які показники ефективності лікування за запропонованим Вами методом є найбільш достовірними?
6. У IV розділі є підрозділ, посвячений дослідженню хворих на ЦД 1-го типу без запальних захворювань. Для чого Ви проводили дані дослідження? Що результати цих досліджень дають Вам для Вашого основного дослідження?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота О.О. Мазур «Діагностика та лікування хронічного гнійного верхньощелепного синуситу у хворих на цукровий діабет 1-го типу» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є закінченою науковою роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, розроблено схему комплексного лікування хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу, що має велике значення в науковій і практичній оториноларингології. Актуальність теми роботи, високий методичний рівень досліджень, наукова новизна отриманих результатів, їх практична цінність дозволяють вважати, що дисертація Ольги Олександрівни Мазур повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р №567, а здобувач заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 оториноларингологія.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри ЛОР-хвороб  
Вінницького національного  
медичного університету імені М. І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор,  
Заслужений лікар України

В. В. Кіщук