

Відзив

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Г.І. Гарюка на дисертацію Шияна Сергія Петровича на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія

Актуальність теми. Дисертаційна робота Шияна С. П. на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити» присвячена актуальній проблемі сучасної оториноларингології, обумовленій поширеністю цього захворювання серед загальної популяції населення (0,5–4,3 %) та важкістю клінічного перебігу з високою ймовірністю ускладнень. Ця патологія характеризується поліпозною трансформацією мукозального епітелію, як наслідок хронічного запального процесу слизової оболонки носа. Незалежно від етіологічного фактору найбільш пріоритетним патогенетичним чинником у розвитку цього захворювання є запальні зміни у слизовій оболонці носа, які характеризуються переважно еозинофільною інфільтрацією та супроводжуються неспецифічною активацією процесів ліпопероксидації та окисним стресом (ОС). Компенсаторним механізмом у цих процесах є антиоксидантний захист (АО-захист), недостатність якого, внаслідок неконтрольованої та тривалої активації вільно радикальних процесів, призводить до посилення ОС, на тлі чого посилюються тканинні розлади.

Тому, комплексна оцінка процесів ліпопероксидації та АО-захисту на місцевому та організменному рівнях дозволить сформувати більш чіткі уявлення стосовно біохімічних особливостей патогенезу поліпозного риносинуситу (ПРС) для удосконалення комплексних підходів, направлених на цілеспрямовану, патогенетично обґрунтовану корекцію гомеостатичних порушень при даному захворюванні, які до теперішнього часу не вивчені.

В зв'язку з цим, актуальність дисертаційної роботи Шияна С. П., яка присвячена вивченню саме цих питань є актуальною як в теоретичному плані, так і важливою для практичної охорони здоров'я.

Наукова новизна отриманих результатів.

Доведено, що у 89,8 % хворих клінічні прояви ПРС достовірно асоційовані із еозинофільною інфільтрацією поліпів та із збільшенням рівня активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) та 4-гідроксиноненалів (4-HNE), активацією каталази еритроцитів (Е-КАТ), зниженням рівня інтегрального фактора антиоксидантного стану (ФАОС) крові. При асоціації поліпозу з нейтрофільною інфільтрацією характерно достовірне підвищення продукції 4-HNE, підвищення активності цинк/мідної супероксиддисмутази (Zn/CuСОД) і Е-КАТ та збільшення рівня інтегрального ФАОС. При цьому активність Е-КАТ та рівень церулоплазмину (ЦП) крові значимо корелює із рівнем 4-HNE поліпозної тканини.

Встановлено, що гіперпродукція ТБК-АП та 4-HNE, яка асоційована із недостатністю Е-КАТ та АО потенціалом крові достовірно відрізняється у хворих з поліпозом та гіпертрофією слизової оболонки носа, що визначає глибину гомеостатичних розладів при цій нозології та неефективність її лікування.

Знижений рівень АО-захисту у крові на тлі активації Zn/CuСОД, збільшення рівнів глутатіона відновленого (ГВ), ЦП та ТБК-АП у хворих на 27–30 добу після поліпотомії у 15,9 % випадків призводить до рецидиву ПРС на 12-й місяць.

Застосування у комплексній терапії хворих після поліпотомії АО препаратів вже на 27–30 добу призводить до стабілізації рівнів 4-HNE, ГВ, активності Е-КАТ та ФАОС у ПК, що підвищило ефективність базової терапії препаратом на основі мометазону фууроату та знизило вірогідність виникнення рецидиву поліпозу на 20 % відносно групи пацієнтів із базовою терапією.

Застосування препаратів з АО дією у комплексній терапії хворих на хронічний ПРС призводить до гальмування процесів ліпопероксидації, сприяє поліпшенню компенсаторного низькомолекулярного, зовнішньоклітинного та ферментативного АО-захисту протягом 12-ти місячного терміну лікування та суттєво знижує вірогідність відновлення процесів поліпозного переродження назальних тканин, що зумовлює необхідність включення цих препаратів в терапевтичну схему післяопераційної реабілітації хворих на ПРС.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

В дисертаційній роботі проведено наукове та практичне дослідження важливої задачі сучасної оториноларингології – підвищення ефективності лікування поліпозного риносинуситу.

Отримані результати дозволили оцінити значення біохімічних порушень процесів ліпопероксидації та низькомолекулярної, міжклітинної та ферментативної ланок АО-захисту у патогенезі ПРС як на тканинному, так і організменному рівнях при урахуванні змін вмісту прикінцевих продуктів ліпопероксидації з карбонільними групами та рівнів ЦП, ГВ, активності АО ферментів та інтегрального ФАОС. Визначення рівнів ТБК-АП, 4-ННЕ, активності Zn/CuСОД у ПК та розрахунок значення ФАОС дозволять поліпшити диференційну діагностику ПРС, а за активністю Е-КАТ та рівнем ЦП крові можна судити про інтенсивність поліпозної трансформації. Використання комплексу біохімічних показників – 4-ННЕ, Е-КАТ, ЦП та розрахункового ФАОС дозволять спрогнозувати ефективність терапевтичних схем на етапі післяопераційного лікування хворих на ПРС.

Застосування курсу препаратів з АО дією дозволило підвищити ефективність базового лікування, що знизило виникнення рецидивів ПРС на дванадцятий місяць після поліпотомії на 20 %.

За результатами роботи розроблено спосіб визначення патогенетичного чинника у виникненні поліпозних риносинуситів (патент України на корисну модель № 98009 від 10.04.2015 р. «Спосіб визначення патогенетичного чинника у виникненні поліпозних риносинуситів»).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Шияна С. П. на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити» виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на великому клінічному матеріалі, даних ґрунтовних лабораторних досліджень та статистичного аналізу.

Автором проаналізовано результати лікування 128 пацієнтів хворих на

продуктивний риносинусит, а також 13 практично здорових осіб. Особисто зібрані клінічні матеріали, виконані клініко-лабораторні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз, сформовані основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на захист.

Застосовані в дисертації методи дослідження адекватні поставленим завданням, вони є сучасними і високоінформативними. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірність отриманих результатів. Назва дисертації цілком відповідає її змісту. Всі головні наукові положення дисертації висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, є об'єктивно обгрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі наукові та практичні узагальнення та являються логічним підсумком проведених досліджень.

Тому обгрунтованість і достовірність положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Основні фрагменти дисертаційної роботи висвітлені у 4 наукових публікаціях в рекомендованих ДАК МОН України фахових виданнях. Крім того автор має 1 публікацію у закордонному профільному виданні, 2 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

У опублікованих статтях повністю викладено всі дані клінічних, лабораторних та експериментальних досліджень, які мають закономірні висновки, аргументовані узагальнення і практичні рекомендації.

Оформлення дисертації та її структура.

Дисертація викладена державною мовою на 129 сторінках машинопису. Складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень та трьох глав власних досліджень, заключення, висновків, списку літератури, що включає в себе 157 найменувань джерел: 60 – кирилицею та 97 – латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями, 21 рисунком.

У "Вступі" до дисертації автор показує актуальність вибраної ним теми, дає загальну характеристику проблеми поліпозного риносинуситу та питань вивчення стану ліпідного та антиоксидантного гомеостазу при цій патології, обґрунтування необхідності розробки вибраного напрямку дослідження. Дисертант аргументує наукову новизну та практичну значимість роботи та важливість впровадження її результатів в практику охорони здоров'я.

Метою представленої дисертаційної роботи було підвищити ефективність лікування поліпозного риносинуситу шляхом застосуванням антиоксидантної терапії з урахуванням змін процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в поліпозній тканині та крові. Відповідно до мети сформульовано 5 коректних завдань, відповіді на які дадуть змогу вирішити поставлену мету. Визначені об'єкт, предмет та методи дослідження.

Розділ 1. Рецензуючи перший розділ присвячений огляду літератури по даній тематиці, можна сказати, що він написаний в повному обсязі, логічно аналізується стан проблеми, яку автор бажає доповнити своєю працею, грамотно. Переконаливо показано, що сучасні методи лікування, включаючи функціональну ендоскопічну синус хірургію носять по своїй суті симптоматичний характер, оскільки позбавляючи хворого від проявів хвороби не перериває патогенетичний ланцюг захворювання і тому суттєво не впливає на тривалість ремісії поліпозу, який, як відомо, рецидивує більш як у 70% випадків. Тому для того, щоб допомогти пацієнтам жити довше та краще, необхідно шукати більш ефективні методи лікування, які варто розглядати з позицій комплексного лікування оскільки більшість із варіантів монотерапії в такій клінічній ситуації носять симптоматичний характер, тому мало ефективні.

Другий розділ дисертаційної роботи присвячений матеріалам та методам дослідження і викладений на 10 сторінках. Звертає на себе увагу досить велика кількість пацієнтів (98) з поліпозними риносинуситами, які увійшли в дослідження.

Третій розділ – патогістологічні особливості поліпів хворих на поліпозний риносинусит, викладений на 5 сторінках.

В третьому розділі розподіл поліпів на різні патогістологічні типи перед

проведенням клініко-біохімічного дослідження є вірним рішенням, оскільки дає можливість прослідкувати клініко-біохімічні зміни процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в різних типах поліпозної тканини.

У 89,8 % (у 66,3 % у чоловіків та у 23,4 % у жінок) від загальної кількості обстежених назальні поліпи були інфільтровані як виключно еозинофілами, так і еозинофілами у поєднанні з лімфоїдними клітинами. Причому 32,7 % з усіх обстежених мали хронічний двобічний еозинофільний поліпозний етмоїдит. Нейтрофільна інфільтрація назальних поліпів фіксувалась лише у 10,2 % випадків, що дозволило розділити усіх досліджених на дві підгрупи в залежності від патогістологічного різновиду поліпу.

В четвертому розділі детально представлено результати дослідження процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, які є сучасними, інформативними та актуальними на сьогоднішній день в світі.

За даними біохімічних досліджень стану процесів ліпопероксидації знайдені статистично значимі зміни рівнів окислених ліпідів з карбонільними групами – ТБК-АП та 4-HNE у периферичній крові (ПК) усіх хворих на хронічний ПРС відносно контролю та групи порівняння. Причому у хворих з еозинофільним типом назальних поліпів рівень цих продуктів у ПК був достовірно найвищим відносно контрольної, групи порівняння та хворих з нейтрофільним поліпозом. У назальних поліпах у них фіксувався збільшений рівень 4-HNE, як відносно групи порівняння, так і групи з нейтрофільним типом поліпів, що є свідченням інтенсифікації процесів ліпопероксидації. Тому збільшений рівень 4-HNE може розглядатися як один з патогенетичних факторів еозинофільного ПРС та характеризувати глибину й інтенсивність поліпозної трансформації.

По збільшенню активності Zn/CuСОД та Е-КАТ у поліпозній тканині група хворих з еозинофільним ПРС також відрізнялась від хворих з ГР та нейтрофільним ПРС. А найвищий рівень ФАОС у поліпах поряд з найнижчим його рівнем у крові у цих хворих, у порівнянні з усіма іншими групами дослідження, є ознакою декомпенсації АО механізмів організму на місцевий патогенетичний осередок.

Виявлені зміни свідчать про те, що хронічний ПРС еозинофільного типу, на відміну від нейтрофільного, обумовлюється не лише більш вираженими ознаками метаплазії назального епітелію та місцевим ОС, але й може бути безпосереднім наслідком вторинного імунодефіциту, який асоціюється із ендогенною інтоксикацією та пригніченням гуморального імунітету внаслідок недостатності мобілізації компенсаторних АО механізмів на рівні організму, що сприяє прологнації та поглибленню локальних деструктивних процесів.

На користь системності проявів хронічного ПРС еозинофільного типу свідчили дані кореляційного аналізу, які демонстрували появу статистично значимих зв'язків середньої сили у цих хворих між рівнями показників еритроцитарного та міжклітинного ензиматичного АО-захисту крові – Е-КАТ і ЦП та маркером ліпопероксидації – 4-HNE. Виявлені залежності, ймовірно, є доказом того, що при еозинофільній інфільтрації мукозального епітелію синусів БНП відбувається вивільнення переважно прозапальних та прооксидантних факторів, зокрема ліпідних, на тлі некомпенсованої персистенції місцевого інфекційно-запального подразника, що вимагає мобілізації системних детоксикаційних механізмів у відповідь на прооксидантні стимули.

Пятий розділ присвячений ефективності антиоксидантних препаратів у комплексній терапії післяопераційних хворих на поліпозний риносинусит, є клінічною частиною роботи, викладений у двох розділах відповідно на 8 та 20 сторінках. Виявлено, що в п/о хворих основної та групи порівняння на 3–5 добу після оперативного втручання, незважаючи на додаткове застосування п/о АО терапії, фіксувалось збільшення рівнів карбонільних ліпідів – ТБК-АП та 4-HNE відносно нормальних значень, що пояснюється впливом патогенетичних факторів, поєднаних з операційною травмою. Застосування препаратів з АО-дією у групі порівняння сприяло тенденції щодо нормалізації рівнів карбонільних ліпідів, а у хворих після поліпотомії ці препарати більш ефективно контролювали рівень 4-HNE, який був у них нижчим, ніж у хворих на фоні лише базової терапії.

На 27–30 добу у всіх п/о хворих основної та групи порівняння на фоні

додаткового застосування АО препаратів фіксувалась нормалізація вмісту ТБК-АП у крові, а у хворих після поліпотомії – і більш стабільного маркера тканинної деструкції – 4-HNE.

Переконливим доказом на користь ефективності додаткової АО терапії у гальмуванні процесів ліпопероксидації було те, що на 12 місяць на фоні лікування АО препаратами у крові п/о хворих було стабілізовано рівні ТБК-АП та 4-HNE, в той час як у пацієнтів, які лікувались лише інтраназальними глюкокортикоїдними препаратами, пул цих інтермедіатів у ПК значно зріс як відносно попереднього їх рівня (на 27–30 добу), так і щодо контролю.

На 12-й місяць спостереження у пацієнтів після поліпотомії, які лікувались лише інтраназальними стероїдними препаратами були наявні ознаки порушення регуляції окисно-відновлювального гомеостазу, характерні для хронічного ОС. У них фіксувались зниження рівня ГВ і активності Е-КАТ відносно контролю, що на тлі збільшення рівня ЦП та білокмодифікуючих продуктів ліпопероксидації є свідченням компенсаторної недостатності АО-захисту в організмі в цілому. З них у 6 пацієнтів проявились клінічні ознаки рецидиву поліпів проти одного з групи пацієнтів, яким до традиційної схеми були включені АО засоби, що у відсотковому відношенні склало 15,9 % від усіх досліджених пацієнтів відповідної групи.

В розділі «Висновки» та «Узагальнення результатів дослідження» зроблено висновок, що отримані результати дозволили оцінити значення біохімічних порушень процесів ліпопероксидації та низькомолекулярної, міжклітинної та ферментативної ланок антиоксидантного захисту у патогенезі поліпозного риносинуситу як на тканинному, так і організальному рівнях. Застосування запропонованої антиоксидантної терапії дозволило підвищити ефективність базового лікування, що знизило виникнення рецидивів хронічного ПРС на шостий місяць після поліпотомії на 20 %.

Логічним фіналом розділу є 6 висновків, які в цілому відображають вирішення всіх завдань, поставлених перед дослідженням.

Наведені теоретично-обґрунтовані та нові дані стосовно патогістологічних проявів на фоні особливостей порушень в системах

ліпопероксидації та антиоксидантного захисту крові та поліпів у хворих на поліпозні риносинусити та доведено ефективність застосування препаратів з антиоксидантною дією на етапі післяопераційного комплексного лікування. За результатами досліджень було сформовано комплекс інформаційних показників для характеристики глибини поліпозної трансформації та предикції розвитку рецидивуючого поліпозу.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Зауваження

1. Дисертація має клінічний характер, тому доцільно би було би у відповідних розділах представити кілька найбільш типових клінічних випадків.
2. В практичних рекомендаціях доцільні більш конкретні формулювання, оскільки вони мають бути зрозумілими для практичних лікарів.
3. В списку літератури вказані джерела із більш ніж 7 - 10 річною давністю.
4. В 1 розділі зустрічаються окремі русизми.
5. На стор. 6 вказано, що згідно статистичних даних тільки 1,02% пацієнтів складають частоту ХПРС, що є надто малим показником.
6. На сторінках 23-25 вказані давно відомі дані класифікації поліпів, що не є обов'язковим.
7. Слід відмітити різноманітність методів дослідження (клініко-лабораторні, інструментальні, цитологічні, біохімічні, статистичні). Безумовно вони досить інформативні в процесі дослідження патогенезу, діагностики та лікування поліпозного риносинуситу, однак слід зазначити, що складні біохімічні методи досить складно буде впроваджувати на практиці.
8. В 3 розділі в описі пацієнтів основної групи слід вказувати тривалість захворювання у хворих з еозинофільними та нейтрофільними поліпами.

Запитання:

1. Чи показана антиоксидантна терапія пацієнтам з нейтрофільним поліпозом?
2. Які підстави були для призначення АО терапії пацієнтам групи порівняння?

Вищенаведені зауваження та запитання не є принциповими та не

знижують значення проведеної автором роботи, її наукову та практичну цінність, а носять рекомендаційний характер.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Рекомендовано для своєчасного виявлення порушень ліпідного та антиоксидантного гомеостазу при ПРС проводити комплексне дослідження інтенсивності процесів ліпопероксидації за рівнем прикінцевих продуктів ліпопероксидації – ТБК-АП та 4-HNE та ефективності АО-захисту за рівнями еритроцитарних ГВ, активністю ферментів Zn/CuСОД, Е-КАТ та значеннями інтегрального ФАОС. Застосування препаратів, що покращують антиоксидантний захист організму, в комплексній післяопераційній протирецидивній терапії ХПРС покращує результати лікування, тому з метою профілактики рецидивів ПРС рекомендовано призначати курсову терапію препаратами з АО дією у комплексному лікуванні хворих після хірургічного лікування. Запропонований метод лікування патогенетично обґрунтований, і в зв'язку з простотою застосування може використовуватись в амбулаторних умовах.

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.

Наукові положення, практичні рекомендації сформульовані на підставі отриманих автором даних. Достовірність положень забезпечена результатами статистичної обробки. Аналіз отриманих результатів автором проведено з використанням доступних джерел наукової інформації. Висновки логічно випливають з результатів проведених досліджень. Отже, наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані у дисертації достовірні, характеризуються науковою новизною і практичним значенням. Вказані зауваження не впливають на загальний позитивний внесок автора у вирішення проблеми патогенезу, діагностики та лікування хворих на поліпозний риносинуїт.

В цілому, дисертація Шияна Сергія Петровича на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні

риносинусити» за обсягом та глибиною проведених досліджень відповідає вимогам, які пред'являються до дисертацій на науковий ступінь кандидата медичних наук.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Шияна Сергія Петровича на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – підвищення ефективності лікування поліпозного риносинуситу, що має суттєве значення для оториноларингології.

За актуальністю, рівнем досліджень і обсягом роботи, науковою новизною та практичним значенням дисертація відповідає вимогам п.11 «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 кандидата медичних наук по спеціальності 14.01.19 – оториноларингологія

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України,
завідувач кафедри оториноларингології
та дитячої отоларингології

Г.І. Гарюк