

В І Д З И В

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови і шиї ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України Поповича Василя Івановича на дисертаційну роботу Тарасенка Максима Васильовича «Стан слухової системи у хворих на автоімунний тиреоїдит», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.19 – оториноларингологія.

Актуальність обраної автором теми

Проблема сенсоневральної приглухуватості (СНП) є важливою в як в медичному, так і в соціально-економічному плані. В кожному конкретному випадку великого значення набуває деталізація характеру ураження, оцінка динаміки стану хворого під впливом лікування, а також можливість прогнозування терапевтичного ефекту, оскільки СНП є поліетіологічним захворюванням..

Сьогодні у всьому світі відмічається зростання числа захворювань внутрішнього вуха за рахунок судинних, токсичних, токсико-інфекційних факторів, впливу шуму та вібрації. Соціальне значення цієї патології визначається тим, що страждають переважно особи працездатного віку. На сучасному етапі значний інтерес науковців спрямований на вивчення взаємозв'язку між ураженням органу слуху та патологією імунної відповіді. СНП автоімунного генезу може бути, як самостійним захворюванням, так і супроводжувати генералізовану системну патологію, у основі розвитку якої лежать автоімунні реакції. Експериментально-клінічні дослідження показали, що автоімунний тиреоїдит є одним з факторів ризику виникнення СНП. Порушення слуху при патології щитовидної залози (ЩЗ) зазвичай описані при вже значних змінах її функцій при АІТ. В літературі приводяться небагаточисленні дані про

слухові порушення у пацієнтів з АІТ при довготривалій та зростаючій активності автоімунного процесу у щитовидній залозі (ЩЗ) та як наслідок з порушенням функції ЩЗ. Однак, для клінічної практики важливим є виявлення субклінічних порушень слуху, особливо в стані еутиреозу. Подібні дослідження не проводились.

Отже, на цей час встановлено факт неблагоприємного впливу автоімунного процесу, що розгортається у ЩЗ, на стан слухової системи у хворих на АІТ. Проте зв'язок між порушеннями слуху і перебігом АІТ описано опосередковано, не наведені конкретні механізми впливу АІТ на слух як в експерименті, так і в клініці. Відсутні дані про залежність між показниками рівнів автоімунної активності в ЩЗ, станом імунної системи, рівнем білка престіну з ураженням слухової системи у хворих на АІТ. В зв'язку з цим виконання цього дослідження зумовлено необхідністю встановлення патогенетичних механізмів порушень слуху при АІТ для обґрунтування нових підходів до їх діагностики. На нашу думку, саме розуміння механізму взаємозв'язку між активацією автоімунного процесу у ЩЗ та розвитком порушення функції ЗВК внутрішнього вуха, дає можливість покращити точність діагностики ранніх проявів СНП при АІТ. Для вирішення питань механізму нейросенсорних порушень слуху, пов'язаних з АІТ і було проведено дисертаційне дослідження.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація Тарасенка Максима Васильовича «Стан слухової системи у хворих на автоімунний тиреоїдит» ґрунтується на достовірному і статистично достатньому матеріалі. Експериментальні дані, отримані в результаті вивчення 25 лабораторних тварин із експериментальною моделлю АІТ. Клінічні дані ґрунтуються на даних обстеження 88 осіб, 59 з яких хворі на автоімунний тиреоїдит в стані еутиреозу.

Автором особисто зібрано клінічний матеріал, виконано клініко-лабораторні та морфологічні дослідження, проведено статистичну обробку

одержаних результатів, їх аналіз, сформовано основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на прилюдний захист.

Використані в дисертації методи дослідження відповідають поставленим завданням, вони є сучасними та інформативними. Статистична обробка отриманого наукового матеріалу проведена коректно, що показує достовірність отриманих результатів. Назва дисертації відповідає її змісту, головні наукові положення дисертаційної праці, висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних. Вони обґрунтовані, містять нові наукові та практичні узагальнення та є логічним підсумком проведених наукових досліджень.

Достовірність і новизна отриманих результатів.

Дисертація Тарасенка Максима Васильовича «Стан слухової системи у хворих на автоімунний тиреоїдит» виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на достатньому експериментальному та клінічному матеріалі, на науковому аналізі спостережень за хворими і сучасній статистичній обробці отриманих результатів. В процесі розробки наукових положень, що винесені на захист, дисертантом особисто проведені експериментальні та електрофізіологічні дослідження, зібрані та оцінені клінічні матеріали, що складають основу дисертаційної роботи, 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. Розроблені автором основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що сформульовані у дисертації, є достатньо обґрунтованими, базуються на фактичних даних і є логічним підсумком проведених досліджень.

Автор показав, що на фоні підвищеного рівня специфічних

імунологічних показників при АІТ відбуваються функціональні та структурні порушення у рецепторних структурах слухової системи експериментальних тварин, про що свідчать результати об'єктивних електрофізіологічних досліджень.

Під час дослідження виявлений вплив АІТ в стані еутиреозу у експериментальних тварин та хворих на функцію зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха. При такому процесі насамперед страждають структури рецепторного відділу слухового аналізатора, про що свідчить результат аналізу стану зовнішніх волоскових клітин за допомогою об'єктивних методів дослідження слуху в експерименті та клінічному дослідженні.

В роботі доведено, що при автоімунному тиреоїдиті у стані еутиреозу мають місце зміни рівня специфічного транспортного білка престіну, що в результаті призводить до погіршення функціонального стану рецепторного відділу слухового аналізатора.

Виявлені взаємозв'язки і взаємозалежності між різними факторами при автоімунному тиреоїдиті і ураженням слухової системи. Найбільш впливовими чинниками, за даними багатофакторного статистичного аналізу, є зміни рівня імунологічних (специфічних та неспецифічних) та специфічних біохімічних (білок престін) чинників на стан внутрішнього вуха.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, 1 – у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз, 5 – у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України, і 10 тез доповідей у матеріалах конференцій. Публікації відповідають вимогам ДАК МОН України та повною мірою відображають матеріал дисертації.

Оформлення дисертації та її структура.

Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках машинописного тексту і складається із титульного аркушу, анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 268 посилань, у тому 125 кирилицею та 143 – латиницею. Роботу ілюстровано 41 таблицею та 41 рисунком.

Вступ відповідає встановленим вимогам, включає актуальність теми, мету, задачі, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну, практичну значимість отриманих результатів. Чітко визначено актуальність піднятої проблеми, що базується на численних літературних посиланнях.

Мета дослідження: підвищення якості ранньої діагностики порушень функції слухового аналізатора при автоімунному тиреоїдиті шляхом вивчення ролі активності автоімунного процесу в щитовидній залозі, рівня білка престіну та стану імунної системи у формуванні відповідних порушень.

В роботі чітко сформульовані 4 завдання дослідження, послідовне виконання яких дозволяє досягти поставленої цілі.

Об'єкт дослідження: сенсоневральна приглухуватість.

Предмет дослідження: електрофізіологічні, біохімічні і патоморфологічні показники у експериментальних тварин (щурів), що характеризують стан ЩЗ і слуху; стан слуху у хворих на АІТ за даними клінічних, психоакустичних, біохімічних, електрофізіологічних показників; стан імунної системи у хворих на АІТ.

1 розділ «Огляд літератури» складається з 3 підрозділів. Автором наведені ґрунтовні відомості стосовно етіологічних, патогенетичних та клінічних характеристик СНП і АІТ. Розглядається стан імунної системи і її вплив на функції організму при АІТ. Окремо автор описує зв'язок порушень слуху з перебігом АІТ.

Загальний висновок з огляду літератури полягає в тому, що проблема сенсоневральних порушень слуху при АІТ в стані еутиреозу вже вивчалась

багатьма дослідниками. Факт наявності порушення функції зовнішніх волоскових клітин вже доведено. Але відсутні дані або гіпотези, які б давали відповідь на питання – Яким чином відбувається вплив такого автоімунного органоспецифічного процесу, як АІТ, на функцію рецепторного відділу слухової системи організму людини? Саме це і визначило в наступному кінцеву мету дослідження.

У 2 розділі «Матеріали та методи досліджень» автором дана загальна характеристика обстежених. Для вирішення поставлених завдань автором було обстежено 25 лабораторних тварин (білі щури) із експериментальною моделлю АІТ. Клінічний матеріал склали 88 осіб, 59 з яких хворі на АІТ в стані еутиреозу, тобто без порушення гормональної функції органу.

Були використані наступні методи дослідження: загальноклінічні, проведення порогової тональної аудіометрії, акустичної імпедансометрії, реєстрація отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення, реєстрація коротколатентних слухових викликаних потенціалів, визначення рівня гормонів ЩЗ, визначення рівня антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази, визначення рівня показників роботи імунної системи, визначення рівня білка престіну в периферичній крові, патоморфологічне дослідження структур внутрішнього вуха у щурів на світлооптичному рівні, статистичні.

Достатньо повно обґрунтовані теоретичні засади, на яких було обрано кожний з лабораторних, морфологічних та інструментальних методів дослідження. Всі застосовані методи дослідження є сучасними та інформативними для вирішення поставлених в роботі завдань, відповідають сучасним вимогам. Кількість одиниць дослідження достатня для отримання коректних, статистично достовірних результатів.

У 3 розділі автором детально представлені результати експериментальної частини дослідження. У першому підрозділі розділу описується результати об'єктивної аудіометрії у щурів з експериментально змодельованим АІТ. У другому підрозділі автор надає характеристику морфологічним змінам структур внутрішнього вуха щурів при АІТ. За

результатами аудіометрії визначено зв'язок між підвищенням автоімунної активності в щитовидній залозі та погіршенням стану рецепторного відділу слухової системи щурів, що визначено за даними реєстрації отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) і коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП) лабораторних тварин. Крім того, при вивченні змін структур внутрішнього вуха на світлооптичному рівні при АІТ, визначені типові негативні зміни в структурах судинної смужки, спірального ганглію, спірального органу внутрішнього вуха у щурів з АІТ.

У 4 розділі автором представлені результати дослідження 88 осіб. Досліджених було поділено на дві групи – основну (налічувала 59 осіб з АІТ в стані еутиреозу) та контрольну (29 здорових осіб без наявності ендокринної, серцево-судинної та неврологічної патології). В процесі обстеження визначено статистично достовірну відмінність у показниках автоімунної активності в ЩЗ та відсутність порушення функції щитовидної залози досліджених осіб. За допомогою реєстрації ПСОАЕ і КСВП визначено підвищення частоти порушення функції зовнішніх волоскових клітин внутрішнього вуха у пацієнтів з АІТ у порівнянні із здоровими дослідженими.

У 5 розділі детально описані гормональні та біохімічні аспекти впливу автоімунного процесу в ЩЗ на стан слухової функції в осіб з АІТ в стані еутиреозу. При характеристиці відповідного впливу досліджені основної групи ділилися на серопозитивних та серонегативних за відповідними рівнями антитіл до тиреопероксидази (АТПО) та окремо за рівнями антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), крім того розподіл на підгрупи відбувався за наявністю або відсутністю порушення функції зовнішніх волоскових клітин при дослідженні її на певній частоті. Визначення специфічного білка престіну показало, що особи з підвищеними рівнями автоімунної активності в щитовидній залозі та порушенням функції зовнішніх волоскових клітин мають достовірно підвищені рівні даного білка, при визначенні його в периферичній крові, враховуючи, що в нормі його місцезнаходження це мембрана зовнішньої волоскової клітини внутрішнього вуха.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що у хворих на АІТ в стані еутиреозу функція ЗВК при реєстрації ПСОАЕ на частоті 8000 Гц залежить від рівня в крові АТПО, АТТГ і білка престіну. У цьому частотному діапазоні порушення функції рецепторного апарату слухового аналізатора реєструються як у «серопозитивних», так і у «серонегативних» хворих за рівнем АТПО, а також у «серопозитивних» хворих за рівнем АТТГ. При АІТ в стані еутиреозу порушення функції ЗВК визначається при достовірно більш високих рівнях в крові АТПО, АТТГ і білка престіну, ніж за відсутності порушень функції рецептору. Все це вказує на негативний вплив підвищення рівнів АТПО, АТТГ і білка престіну на функцію ЗВК внутрішнього вуха хворих на АІТ в стані еутиреозу

Досліджуючи імунологічні аспекти впливу АІТ на функції слуху у обстежених відмінностей стану імунної системи залежно від серопозитивного чи серонегативного типів у підгрупах за рівнями в крові антитіл до тиреопероксидази та тіреоглобуліну між собою не встановлено, за винятком лише вмісту Т-регуляторних (CD4+25+) лімфоцитів, яких значно менше при серопозитивному типі, ніж при серонегативному типі АІТ за рівнем АТПО. Однак, за рівнем АТПО, так і за рівнем АТТГ при серопозитивному типі АІТ більшість показників (у першому випадку 8 із 11, у другому – 6 із 11) за своїми значеннями відрізняється від нормальних величин. При серонегативному типі АІТ за рівнем АТТГ значення частини показників імунної системи (5 із 11) також суттєво відрізняється від нормальних значень.

У 6 розділі автор провів аналіз залежності між автоімунною активністю, гормональним станом щитовидної залози, станом імунної системи і ураженням слухової системи у хворих на АІТ в стані еутиреозу.

Для встановлення залежності використані кореляційний та регресійний аналізи. Для виявлення можливих механізмів порушення слуху у цих хворих проведено багатомірний факторний аналіз, який дозволяє на основі об'єктивно існуючих кореляційних взаємозв'язків та ознак виявляти

приховані узагальнюючі характеристики структури досліджуваних об'єктів і їх властивості.

Одержані в результаті дані підтверджують і доповнюють існуючі уявлення про взаємозв'язок порушень слуху та активністю автоімунного процесу в ЩЗ, рівнями основних показників, що характеризують роботу імунної системи та білка престіну. Окрім того, кореляційним аналізом показано, що погіршення функції ЗВК у цих хворих пов'язане зі зростанням в крові рівнів АТПО, АТТГ, Т-лімфоцитів, Т-хелперів, IgA, IgG та білка престіну. Доповнені уявлення про патогенез АІТ в стадії еутиреозу: наведена за факторним аналізом клінічна значимість компонентів патологічного процесу і показаний суттєвий зв'язок автоімунного процесу з синтезом білка престіну на частоті 8000 Гц.

Таким чином, у хворих на АІТ функція ЗВК характеризується різними взаємовідносинами з показниками автоімунного процесу, імунної системи та з рівнем білка престіну. З наростанням частоти коливань звуку при реєстрації ПСОАЕ збільшується кількість зв'язків функції ЗВК (при частоті 5714 Гц – 5, при частоті 8000 Гц – 8 зв'язків) з іншими показниками, що вказує на розширення патогенетичних механізмів формування порушення слуху, особливо в частотному діапазоні 8000 Гц. В цілому погіршення функції ЗВК у хворих на АІТ пов'язане зі зростанням в крові рівнів АТПО, АТТГ, Т-лімфоцитів, Т-хелперів, IgA, IgG та білка престіну.

Порушення функції ЗВК у хворих на АІТ також залежить від рівня в крові АТПО. Це виявляється тим, що у «серопозитивних» осіб за рівнем АТПО при частоті 8000 Гц реєструється більша кількість достовірних зв'язків функції ЗВК з іншими дослідженими показниками (6 зв'язків) в порівнянні з «серонегативними» особами (1 зв'язок), і вказує на суттєвий вплив на функцію ЗВК рівнів в крові білка престіну, Т-хелперних і Т-цитотоксичних лімфоцитів, IgA та IgG при підвищеному рівні АТПО.

За результатами регресійного аналізу припущено, що у хворих на АІТ функція ЗВК на частотах 5714-8000 Гц багато в чому залежить від рівня IgA, а не тільки від стану автоімунного процесу (рівнів АТПО і АТТГ).

Сьомий, заключний розділ присвячений узагальненню отриманих результаті і є логічним підсумком та завершенням попередніх розділів власних досліджень. Із нього логічно формується глобальний висновок, що отримані результати проведених досліджень можна розглядати як об'єктивне підтвердження ураження ЗВК слухового аналізатора у хворих з АІТ. Головною патогенетичною суттю патологічного процесу при АІТ в стадії еутиреозу є переважання функції імунної системи у вигляді продукції специфічних компонентів імунітету (імуноглобулінів), а вже потім стан Т-ланки імунітету. Стан і регуляція функції ЩЗ відіграють другорядну роль в формуванні патологічного процесу у цих хворих. Функція ЗВК на частоті 8000 Гц суттєво пов'язана з автоімунним процесом (АТТГ) та синтезом білка престіну, що є провідним механізмом в патогенезі порушення слуху при АІТ в стадії еутиреозу.

Висновки дисертації логічно витікають з поставлених цілі та задач дослідження, відбивають суть проведеної роботи.

Практичні рекомендації лаконічні, конкретні, клінічно обґрунтовані. Дані дисертаційного дослідження можуть бути використані в оториноларингології при дослідженні осіб з проявами сенсоневральних порушень слуху при автоімунному тиреоїдиті.

Роботу написано науковою мовою, що свідчить про високу ерудицію автора. Викладені матеріали вільно сприймаються. Отримані результати обґрунтовані, виважені. Зміст автореферату у повній мірі відбиває основні положення дисертації.

Дисертаційна робота відповідає встановленим вимогам, проте, є ряд зауважень, що не носять принципового характеру, та дискусійних питань до дисертанта.

Зауваження.

1. На стор. 36 вказано, що слухопротезування відноситься до інвазивних методів, що не зовсім правильно. До інвазивних методів відноситься використання пристроїв, що імплантуються.

2. На стор. 46 вказано, що в групу 88 пацієнтів включено 29 умовно здорових осіб. Правильно було би 59 пацієнтів та 29 здорових.
3. В матеріалах і методах та в тексті дисертації не представлені дані рутинної порогової аудіометрії. Чи були якісь зміни цих показників?
4. В тексті дисертації та автореферату стверджується що «доведений вплив показників автоімунної активності на стан рецепторного відділу слухової системи». На думку рецензента більш коректно було би говорити про взаємозв'язок цих показників, а не вплив.
5. В тексті дисертації трапляються достатньо великі порожні поля, окремі друкарські та стилістичні помилки.
6. В списку літератури приведені посилання більше як 10 – 12 річної давності.

Запитання.

1. При вивченні структур внутрішнього вуха у експериментальних тварин описані виражені структурні порушення при АІТ. Яка можлива роль білка престіну: він є маркер цих процесів чи безпосередньо приймає участь в них?
2. Чи поєднувались слухові розлади у обстежуваних пацієнтів із вестибулярними?
3. В науковій новизні стверджується про вплив АІТ на волоскові клітини внутрішнього вуха та стовбуромозкові структури слухового аналізатора, а в висновках йдеться тільки про ураження саме структур внутрішнього вуха при АІТ. Так задіяні стовбурові структури чи ні?
4. Чим можна пояснити статистично достовірну і більшу поширеність порушення ЗВК у жінок порівняно з чоловіками?
5. В роботі стверджується, що головною патогенетичною суттю патологічного процесу при АІТ в стадії еутиреозу є переважання функції імунної системи, а стан і регуляція функції ЩЗ грають другорядну роль в формуванні патологічного процесу у цих хворих. Чи означає це, що АІТ є пусковим фактором, а потім процес у слуховому аналізаторі розвивається вже незалежно від ЩЗ?

Однак вищезгадані зауваження та запитання не є принциповими та не знижують значення проведеної автором наукової роботи, а носять рекомендаційний характер.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Тарасенка Максима Васильовича на тему: «Стан слухової системи у хворих на автоімунний тиреоїдит» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані дані щодо підвищення ефективності ранньої діагностики сенсоневральної приглухуватості у пацієнтів з АІТ.

Представлені в дисертаційній роботі дані вирішують конкретну наукову задачу: підвищення якості ранньої діагностики порушень функції слухового аналізатора при автоімунному тиреоїдиті в стані еутиреозу шляхом вивчення ролі активності автоімунного процесу в щитовидній залозі, рівня білка престіну та стану імунної системи у формуванні відповідних розладів.

Дисертаційна робота відповідає вимогам ДАК МОН України, що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук п.11 «Порядку присудження наукових ступенів» – затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а здобувач, Тарасенко Максим Васильович, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент

**доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри оториноларингології,
офтальмології з курсом хірургії голови і шиї
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет» МОЗ України**

Попович В. І.