

## **ВІДЗИВ**

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Кіщука Василя Васильовича на дисертаційну роботу здобувача кафедри оториноларингології та дитячої оториноларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти Ямпольської Катерини Євгенівни «Особливості діагностики та лікування дітей з хронічним тонзилітом і супутньою патологією зубо-щелепної системи», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 - оториноларингологія

## **АКТУАЛЬНІСТЬ**

Практично на протязі всього ХХ сторіччя в багаточислених дослідженнях вітчизняних та закордонних вчених вивчені різні сторони такої патології, як хронічний тонзиліт, яка складає не тільки медичну, але й соціальну проблему. Хронічний тонзиліт являється однією із складних і комплексних проблем в оториноларингології, особливо в дитячій оториноларингології і сучасній медицині в цілому. В імунному статусі дітей, хворих на хронічний тонзиліт, розвивається дисбаланс всіх показників вродженого та набутого імунітету. Процес розвитку гострої і хронічної патології глоткової лімфо-епітеліальної системи визначається індивідуальним для кожного організму етіопатогенетичним комплексом.

Актуальність проблеми, якій присвячена дисертація Ямпольської Катерини Євгенівни, а також дискусії на цю тему існують протягом десятиліть. В роботі проводиться спроба сформулювати нові погляди, щодо проблеми ХТ, яка, за сучасними поняттями, не може бути ізольованою і часто пов'язана з патологією інших органів і систем, зокрема, з таким широко розповсюдженим захворюванням зубо-щелепної системи – карієсом. Особливо це стосується вразливої категорії населення – дітей молодшого шкільного віку (ДШВ).

Патофізіологічні механізми формування цих захворювань – анатомічна близькість, розташування на перехресті дихального і травного тракту, залежність від мікробного обсіменіння і зміни в місцевому імунітеті, вплив на

функціонування інших органів і систем дозволяють шукати спільні підходи до вирішення виникаючих проблем.

Комплексний підхід, запропонований десертантом може бути запорукою успішного лікування цієї поєднаної патології. Перспективно і патогенетично обгрунтовано, в зв'язку з цим, запропоноване дисертантом використання імунотерапевтичних заходів, що забезпечують ефективність лікування, як в ранньому так і віддаленому періоді.

Все сказане підкреслює актуальність теми і напрямку досліджень Ямпольської К. Є., які присвячені підвищенню ефективності діагностики та лікування дітей молодшого шкільного віку хворих на хронічний тонзиліт і супутньою патологією зубо-щелепної системи.

### **ОБГРУНТОВАННЯ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ СФОРМУЛЬОВАНИХ В ДИСЕРТАЦІЇ.**

В дисертаційній роботі проведено наукове та практичне дослідження важливої проблеми – діагностика та лікування дітей, хворих на ХТ із супутньою патологією зубо-щелепної системи – карієсом.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на достатньому клінічному матеріалі, даних лабораторних досліджень, статистичному аналізі.

У клінічній частині роботи проаналізовані результати обстежених 1710 дітей у віці від 6 до 10 років за період 2010 – 2014 рр. Із обстежених, ознаки ХТ мали 254 дитини, що склало 14,9%. Прояви карієсу різної інтенсивності спостерігались у 286 дітей (16,7%). Комбінація ХТ+К у однієї дитини визначена у 177 хворих (10,4%). Приділено увагу і викладено результати 108 пацієнтів, у яких після проведеного традиційного лікування ХТ і санації К не визначено поліпшення стану піднебінних мигдаликів.

Автор використав високоінформативні і сучасні методи дослідження. Для аналізу та обробки результатів застосовані сучасні статистичні методи, що

визначають достовірність отриманих даних. Головні наукові положення дисертації, висновки і практичні рекомендації логічно, чітко формулюються з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, об'єктивно обгрунтовані, містять нові важливі наукові та практичні узагальнення та являються підсумком проведених досліджень. Тому обгрунтованість і достовірність положень та висновків в дисертаційній роботі не викликає сумнівів. Обгрунтована доцільність застосування запропонованої автором схеми лікування із включенням імунотерапевтичних заходів.

Висновки і практичні рекомендації логічні, походять з отриманих статистично значущих результатів і відповідають поставленим дисертантом меті і задачам дослідження.

### **ДОСТОВІРНІСТЬ І НОВИЗНА ОТРИМАННИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Дослідження, покладені в основу дисертації виконані в рамках пріоритетного напрямку 4 ( № державної реєстрації 0117U003435)

Автором вперше проведено комплексне обстеження дітей молодшого шкільного віку з поєднаною патологією і визначені епідеміологічні пералелі та корелятивні зв'язки рівня поширеності хронічного тонзиліту і рівня поширеності карієсу зубів. Захворюванність на ХТ в підлітковому віці при наявності супутнього карієсу зубів у дітей молодшого шкільного віку зростає приблизно в 1,5 рази, незважаючи на проведення традиційних лікувальних заходів оториноларингологами і стоматологами.

Константовано, що у дітей молодшого шкільного віку, хворих на ХТ у поєднанні з карієсом зубів, виявляється у 83% випадків безангінна форма ХТ, яка проявляється неприємним запахом з рота, рубцюваннями, спайками між мигдаликами та піднебінними душками, збільшенням та ущільненням регіональних лімфатичних вузлів на тлі різноманітної соматичної патології практично у половини дітей.

Доведено, що у дітей, які довгостроково страждають на карієс зубів, при наявності патології лімфо-глоткового кільця, не дивлячись на санацію карієсу

в найближчому і віддаленому періоді, зберігається зниження захисних факторів локального імунітету в ротоглотковому секреті. А саме: вміст sIgA знижується в 3,5 рази, а альфа-інтерферон зростає в 3 рази ( $p < 0,05$ ), концентрація чинників імунопатологічної спрямованості – IgG та імунних комплексів збільшується приблизно в 3 рази ( $p < 0,05$ ), концентрація прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ ) і (MIP-1b) зростає в 7-9 разів ( $p < 0,02$ ).

Автором досліджено зміни в мікробіологічному статусі слизової оболонки ПМ у дітей молодшого шкільного віку, до і після санації карієсу зубів. Дослідження проведені в мікроаерофільних умовах, оцінені по частоті виділення мікроорганізмів і щільності мікробної колонізації. Виявлено початкове зміщення спектру в бік більш патогенних форм зі зменшенням нормофлори, а також паралелізм перебігу ХТ і відсутністю нормалізації виявлених порушень при бактеріологічному дослідженні після традиційного лікування і санації карієсу зубів.

За даними автора, у дітей молодшого шкільного віку клінічна ефективність запропонованої схеми лікування хронічного тонзиліту сягає 90%.

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

Дисертаційна робота Ямпольської К.Є. виконана на високому методичному рівні, має за основу достатній обсяг фактичного матеріалу.

Автор повністю виклав матеріали дисертації у 12 наукових працях. Із них 2 статті – закордонні (одна з яких англійською мовою), 1-у виданні, що входить до міжнародних науко-метричних баз, 4 - у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України, 5 тез доповідей у матеріалах конференцій.

Основні положення дисертаційної роботи, доповідались та обговорювались на засіданнях Харківського обласного медичного товариства оториноларингологів (2015-16 рр), надруковані у вигляді тез республіканських конференцій 2012-16рр, доповідались на з'їзді оториноларингологів у 2015р.

## ОФОРМЛЕННЯ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ СТРУКТУРА

Зміст, структура і оформлення дисертації відповідають встановленим вимогам. Робота написана за традиційним планом і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 3-х розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 278 посилань, у т.ч. 230 кирилицею та 48 - латиницею. Роботу ілюстровано 19 таблицями та 20 рисунками. Загальний обсяг дисертації становить 159 сторінок друкованого тексту. Розділи викладені послідовно, написані грамотно, українською мовою, легко читаються та сприймаються.

Мета роботи чітко сформульована, завдання дослідження відповідають меті.

В огляді літератури (**I розділ**) автор вміло наводить використанні джерела, які відображають незаперечний зв'язок хронічного тонзиліту з іншими системними патологічними процесами. Аналізує вікові зміни, що відбуваються в організмі дитини, особливо в різні періоди становлення імунної системи. Це актуалізує вибір тематики та робить роботу ще більш перспективною, наголошуючи на необхідності подальших досліджень в цьому напрямку.

В **другому розділі** дана детальна характеристика груп хворих та діагностичних засобів, застосованих для їх дослідження. Характеристика контрольної групи здорових осіб. Патологію зубо-щелепної системи оцінював лікар-стоматолог. Змістовно описана методика ультразвукового дослідження піднебінних мигдаликів за допомогою ультразвукового сканера ULTIMA SM фірми «Радмир» на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» м. Харків. Мікробіологічні дослідження виконувались в бактеріологічній лабораторії ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечнікова» АМН України м. Харків.

Персистенція мікроорганізмів відбувалась в мікроаерофільних умовах, що змінює біологічні властивості умовно-патогенних бактерій, посилюючи інвазивність і зменшуючи здатність до формування біоплівки.

Кількісну оцінку біоцинозу проводили за показниками частоти виділення мікроорганізмів (пенетрантність), мікробного обсемініння (популяційний рівень бактерій), підрахунку колонієутворюючих одиниць в 1г. матеріала.

Ступінь дисбіозу визначений за класифікацією В.В.Хазанової (I –II –III – IV ст.) в залежності від виявлення патогенних видів бактерій на тлі нормального вмісту або зменшення титру нормальної мікрофлори.

Імунологічні методи дослідження проводили застосовуючи імуноферментний метод. Використовувався аналізатор Stat Fax 2100 (США). Статистична обробка матеріалів проводилась за допомогою комп'ютерних програм «Excel» та «Statistica 6.0».

Для порівняння цифрових рядів даних проведених досліджень, використовувались критерії: Ст'юдента, Вільсона, для непарних вибірок Колмогорова-Смірнова Z- test, порівняння часток, таблиці сполученості  $\chi^2$ , критерій Фішера, комп'ютерна графіка і набір тексту виконані в текстовому редакторі Microsoft Word.

**Розділ 3** власних досліджень присвячений з'ясуванню особливостей перебігу хронічного тонзиліту у дітей молодшого шкільного віку на тлі карієсу зубів. Визначення епідеміологічних паралелей хронічного тонзиліту і тісний взаємозв'язок патологічних процесів в структурах лімфо-глоткового кільця і зубо-щелепної системи. Результати математичного аналізу отриманих даних свідчать про те, що збільшення рівня поширеності карієсу у дітей шкільного молодшого віку призводить до росту поширеності хронічного тонзиліту, виявляється тісний взаємозв'язок розвитку патологічних процесів у структурі лімфоглоткового кільця і зубо-щелепної системи. При визначенні особливостей перебігу хронічного тонзиліту на тлі карієсу зубів особливу увагу приділено ознакам, які мали статистично достовірну різницю в групах і підтверджувались

УЗД піднебінних мигдаликів. До позитивних властивостей застосування УЗД при даній патології у дітей відносять: відсутність потреби в попередній підготовці хворого до обстеження, можливість проведення дослідження в будь-який час доби, безболісність, майже відсутність пртипоказів та побічних дій. Приведені автором результати мікробіологічного дослідження в повній мірі відображають те, що у хворих, які страждають на хронічний тонзиліт і карієс, спостерігається більше, ніж тільки при хронічному тонзилітті, порушення мікробіоценозу. При цьому зростання кількості патогенних бактерій і грибів супроводжується зменшенням титру нормальної мікрофлори, що свідчить про посилення дисбіотичних явищ. Мікробіоценози слизових оболонок ПМ складаються з багатокомпонентних асоціацій аеробної, факультативно-анаеробної та анаеробної мікрофлори. Ступінь дисбіозу зростає, пропорційно глибині каріозних змін зубів. В I групі хворих - монокультура не висівалась, 2-3 культури мікробів – у 47%, понад 4 культури – 43% (III-IV ступінь дисбіозу). У 2-й групі хворих – монокультура висівалась у 7% , 2-3 культури мікробів - у 69%, більше 4 культур – у 24% (II-III ступінь дисбіозу)

При наявності карієсу зубів ( I група ) відмічено зниження частоти виділення представників резидентної мікрофлори – лактобактерій кількістю Ig 1.1 – 2.5 КУО/г, властивій данному біотипу в нормі, а також персистування *Streptococcus mutans* кількістю Ig 4,9 – 3,6 КУО/г на поверхні не тільки зубної бляшки, але і слизової оболонки ПМ.

Проведені імунологічні дослідження дали змогу автору стверджувати, що каріозний процес у дітей молодшого шкільного віку, коли активно йде дозрівання імунної системи, але вона ще несформована як системно, так і на місцевому рівні, впливає на перебіг хронічного тонзиліту, причому досить негативно. Визначено, що найбільш ефективним методом лікування хворих на хронічний тонзиліт з карієсом зубів є поєднання традиційної терапії та сучасної імунокорекції із застосуванням неспецифічних імуномодуляторів та мукозальної вакцини локальної дії.

В ротоглотковому секреті 1-ої групи sIgA знизився в 3,5 рази, IgG та ІК збільшилися приблизно в 3 рази, концентрація прозапальних цитокінів (ІЛ -1 $\beta$ ) і хемокіну( МІР -1b) зростає в 7-9 разів. Вміст альфа-інтерферону зріс приблизно в 3 рази, що свідчить про підвищений рівень вірусного інфікування.

У хворих II групи тенденція перебігу патології аналогічна, але в меншому ступені : зниження в ротоглотковому секреті sIgA в 2,5 рази, вміст IgG та ІК збільшився приблизно в 2 рази, концентрація прозапальних цитокінів (ІЛ -1 $\beta$ ) і хемокіну( МІР -1b) зростає в 4-5 разів.

Статистично достовірні зміни в досліджуваних показниках при патології піднебінних мигдаликів і зубо-щелепної ситеми свідчить про формування дефіциту місцевих захисних механізмів, і можливо, про зв'язок поєднаних процесів з патогенетичної точки зору при хронізації запалення.

**Розділ 4** власних досліджень присвячений результатам традиційного лікування хронічного тонзиліту за протоколами і санації каріозних уражень зубів. Доведено, що ефективність лікування хронічного тонзиліту за цими схемами у дітей молодшого шкільного віку статистично достовірно більша, ніж при супутньому карієсі зубів. Визначені клінічні ознаки несприятливого перебігу хронічного тонзиліту, а саме – неприємний запах з рота, при відсутності інших причин для цього, і збільшення регіональних лімфовузлів, які співпадали з відсутністю нормалізації мікробіоциноза ротоглотки. Це супроводжувалося незначними змінами в місцевому імунному статусі, що було статистично недостовірно відносно даних до лікування. У 108 дітей 1-ї групи після проведення курсу традиційного лікування і санації карієсу продовжувались рецидиви ангін (або епізоди ГРВІ) зі збільшенням клінічних ознак запалення в мигдаликах. На слизовій оболонці органів ротової порожнини визначались явища вираженого дисбіозу і проведене лікування не впливало на частоту висівання *Streptokoccus pyogenes*  $5,3 \pm 1,6$  ІгКУО/г і  $5,1:0,2$  ІгКУО/г, *Laktobacillus spp*  $2,5 \pm 0,2$  ІгКУО/г,  $2,0 \pm 0,4$  ІгКУО/г, *Streptokoccus mutans*  $3,6 \pm 1,4$  ІгКУО/г і  $3.1 \pm 0,2$  ІгКУО/г.



Це спонукало до розробки більш адекватної схеми лікування дітей молодшого шкільного віку, що хворіють на хронічний тонзиліт з супутнім карієсом зубів.

**Розділ 5** розкриває зміни в мікробіологічному пейзажі та імунному статусі дітей молодшого шкільного віку, хворих на хронічний тонзиліт і карієс з несприятливим перебігом, при застосуванні запропонованої схеми лікування: послідовному почерговому застосуванню спочатку неспецифічного імунно-модулятора (типу лікопід), а потім - мукозальної вакцини локальної дії (типу респіброн) після санації зубів і традиційного лікування піднебінних мигдаликів згідно протоколів. Доказано, що найбільш стійкими до нормалізації маркерами місцевого імунного статусу стають sIgA і  $\alpha$ -інтерферон. Застосування комбінованої терапії (базова+лікопід+Респіброн) дозволило нормалізувати вміст у ротоглотковому секреті дітей альфа-інтерферона, імунних комплексів (ІК). Практично нормалізувати рівень sIgA в ротоглотковому секреті.

Змінюється мікробний пейзаж слизових оболонок: зменшується частота висівання патогенної мікрофлори та зростає частота висівання представників роду лактобацил. Значно зменшує ступінь дисбіозу в ротоглотці і піднебінних мигдаликах.

Здобувачем проведено логічне та доказове осмислення отриманих даних, що в подальшому привело до обґрунтування «Висновків» та «Практичних рекомендацій». Розділ написаний у вигляді аналізу статистично-оброблених даних. Обґрунтовуються переваги використання запропонованого автором метода комплексної терапії хворих на хронічний тонзиліт, що перебігає паралельно з карієсом зубів. Запропонована методика позитивно впливає на перебіг захворювання і сприяє досягненню стійкої ремісії.

Кожен з розділів закінчується стислим резюме і публікаціями, що відображають проведені дослідження.

### **Зауваження**

При рецензуванні дисертації виникли деякі зауваження, які не впливають суттєво на узагальнену позитивну оцінку дисертаційної роботи, не знижують теоретичного та практичного значення дисертації :

1. Зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки .
2. По тексту дисертації недотримані вимоги по розмітці сторінок, а саме трапляються порожні поля по нижньому краю на 4-8 рядів (ст.34,52,70,73, 86,117,119).

### **Запитання**

При беззаперечній позитивній оцінці дисертації, у рамках наукової дискусії, бажано було б почути відповідь пошукача на наступні запитання:

1. Чим можна пояснити зменшення поширеності карієсу зубів у дітей старших класів, а при цьому захворюваність залишається на рівні молодшого шкільного віку ?
2. На Ваш погляд , чи всі хворі на хронічний тонзиліт потребують імунномодуючої терапії?
3. Який алгоритм постановки діагнозу?
4. Яка послідовність в лікуванні тонзиліту і карієсу : одне за одним чи одночасно?
5. Що включала в себе традиційна терапія?

**Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук:**

Дисертація Ямпольської Катерини Євгенівни «Особливості діагностики та лікування дітей з хронічним тонзилітом і супутньою патологією зубо-щелепної системи» є самостійною завершеною науково-дослідною працею, що містить нові науково обгрунтовані результати , вирішує актуальну проблему діагностики та лікування хронічного тонзиліту з супутньою патологією зубо-щелепної

системи - карієсу зубів. Має важливе значення в науковій та практичній оториноларингології, що відповідає спеціальності 14.01.19 – оториноларингологія.

За актуальністю та медико-соціальною значущістю теми, обґрунтованістю наукових положень і висновків, достовірністю та новизною отриманих результатів, повнотою їх викладу в опублікованих працях, оприлюднення на медичних форумах, практичною значущістю дисертаційна робота Ямпольської Катерини Євгенівни відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти і науки України, затвердженого постановою КМУ України від 24.07.2013р №567, а її автору може бути присвоєна ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент –

Завідувач кафедри оториноларингології

Вінницького національного медичного

університету ім.М.І.Пирогова,

заслужений лікар України

доктор медичних наук, професор

Кіщук Василь Васильович