

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента доцента, кандидата медичних наук

Тітаренко Ольги Валентинівни

на дисертаційну роботу очного аспіранта кафедри оториноларингології
ОНМедУ МОЗ України Запорожченка Павла Олександровича
«Клініко-імунологічні паралелі консервативного лікування різних форм
хронічного назофарингіту та профілактики їх ускладнень» на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність обраної теми дисертації

Незважаючи на те, що патогенетична роль бактеріальної інфекції у пацієнтів, хворих на хронічний назофарингіт не доведена, існує гіпотеза, що мікробіом носоглотки відіграє значну роль у його розвитку. Показано, що колонізація патогенами *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та ін. асоціює з більшою частотою респіраторних захворювань. Доведений зв'язок між станом мікробіому носоглотки та гіпертрофією глоткового мигдалика, синдромом обструктивного сонного апное та хронічним назофарингітом. Тому в багатьох дослідженнях вивчалась ефективність антибактеріальної терапії хронічного назофарингіту, однак її ефективність невисока до того ж веде до антибіотикорезистентності.

Враховуючи те, що консервативне лікування залишається основною лікувальною стратегією при хронічному назофарингіті, як ізольованому так і з іншими коморбідними станами носа та носоглотки дітей, існує потреба у пошуку нових підходів до лікування. Вони передбачають розробку етіопатогенетично обґрунтованої фармакотерапії і зменшення кількості загострень, ускладнень та хірургічних втручань, що і обумовило актуальність проведеного дослідження.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету, затвердженим МОЗ України, як фрагмент планової наукової роботи кафедри оториноларингології на тему «Розробка диференційно-діагностичних критеріїв та етіопатогенетичних методів лікування алергічних, запальних та пухлинних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха», № державної реєстрації 0121U100260 01.2021-12.2025. та «Оптимізація діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих із запальними (інфекційними, алергічними) захворюваннями і травматичними ушкодженнями верхніх дихальних шляхів та вуха», № державної реєстрації 0125U003893 01.2026-12.2031. Дисертант був співвиконавцем зазначених тем.

Дизайн дослідження повністю розкриває суть роботи. Отримані дані піддані необхідній обробці методами математичного статистичного аналізу у ліцензійному програмному пакеті, отримані результати та зроблені висновки

логічно впливають з результатів дослідження та відповідають меті та завданням роботи.

У дисертації наведено нове вирішення актуального наукового завдання сучасної оториноларингології — лікування хворих на хронічний назофарингіт на основі диференційної діагностики різних факторів запалення слизової та лімфоїдної тканин носоглотки на основі використання мукозальної вакцини системної дії.

Положення дисертацій повністю висвітлені у друкованих працях. За результатами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких: 4 статі у фахових виданнях України, 1 стаття – в міжнародному періодичному виданні України, яке входить до наукометричної бази Scopus, 2 – тези у матеріалах конференцій. Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені у доповіді та друку тез на науково-практичних конференціях оториноларингологів України (Івано-Франківськ, 2024 та 2025 рр.).

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Вперше проаналізована динаміка регресії клініко-імунологічних проявів хронічного назофарингіту без інтеркурентних станів назофарингеальної зони, хронічного назофарингіту при гіпертрофії глоткового мигдалика та хронічного назофарингіту у пацієнтів з алергічним ринітом при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної вакцини Лантіген Б. Вперше вивчено профілактичну дію мукозальної вакцини Лантіген Б щодо регресії ускладнень і уникнення хірургічного втручання у хворих з різними етіопатогенетичними варіантами хронічного назофарингіту. Удосконалено процес вибору варіанту лікувально-профілактичних підходів на основі оцінки динаміки клініко-імунологічних проявів у хворих на хронічний назофарингіт з різними локальними коморбідними станами та без них.

Результати і положення дисертації Запорожченка Павла Олександровича, які виносяться на захист, відповідають всім вимогам положення на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є обґрунтованими та логічними, мають високий ступінь наукової та теоретичної новизни.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Обґрунтованість результатів дослідження, положень та висновків досліджень дисертаційної роботи Запорожченка Павла Олександровича не викликають жодних зауважень. Робота ґрунтується на результатах діагностики, лікування та моніторингу у відділенні оториноларингології кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету в період з 2023 по 2026 рр.

Після проведеного скринінгу, опитування та анкетування, для подальшого поглибленого обстеження та лікування, було відібрано 249

пацієнтів у віці 3-16 років з кількістю балів вище 100. Шляхом аналізу даних про анамнез хвороби, анамнез життя, генетичний анамнез, алергоанамнез за типом виникнення проявів алергії, анамнез про коморбідність, наявність типових ускладнень після загострень нежитю, а також клініко-інструментального (відеоендоскопічний ЛОР-огляд) та лабораторного (цитологічне, мікробіологічне, імунологічне, алергологічне) обстеження пацієнтів, виявилось, що 214 осіб з ХНФ можна поділити на 3 основні групи: ХНФ без коморбідності, ХНФ+ ГГМ та ХНФ+АР. Контрольну групу 1 склали 35 дітей, які хворіють на РРІ, але в період між загостреннями мають повне одужання. Виконаний аналіз результатів лікування з (n=214) та без (n=35) мукозальної вакцини Лантіген Б з оцінкою такого лікування по основних групах в залежності від етіопатогенетичного варіанту назофарингіту в період між загостреннями, а також з оцінкою впливу на кількість та тривалість загострень, розвиток ускладнень та мінімізування кількості аденотомій у хворих на хронічний назофарингіт в основних та контрольній групі 2. Контрольну групу 2 склали 35 дітей хворих на ХНФ, без урахування різних етіопатогенетичних варіантів які лікувалися без використання мукозальної вакцини Лантіген Б.

Дослідження проводилося відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації — «Етичні засади медичних досліджень за участі людей» та «Загальна декларація з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО).

У роботі використано оптимальні сучасні загальноклінічні, інструментальні (ендоскопічні), мікробіологічні, цитологічні, імунологічні методи дослідження. Комп'ютерна статистична обробка матеріалу, проведена згідно вимог доказової медицини, надала можливість підтвердити достовірність отриманих даних.

Висновки дисертаційної роботи і практичні рекомендації повністю відповідають поставленим завданням, зроблені на підставі власно отриманих автором даних, логічно завершують представлені результати дослідження.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Автором самостійно виконаний аналіз літератури, клінічне, інструментальне обстеження та ведення хворих. Самостійно проводилося накопичення та систематизування у таблиці первинної документації і бази даних відеоендоскопічного спостереження ЛОР органів у динаміці, розроблено анкету-опитувальник для батьків.

Поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні. Дисертант оволодів необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

За результатами дослідження визначено, що пацієнти з ізольованим хронічним назофарингітом мають часті гострі вірусні риносинусити, як тригерний фактор загострень з наступною тривалою активізацією умовно-патогенної та патогенної бактеріальної флори після загострення, пацієнти з

хронічним назофарингітом при гіпертрофії глоткового мигдалика – бактеріальний фактор в обох періодах захворювання, а хворі на хронічний назофарингіт з алергічним ринітом – алергічний та вірусний (рецидивуючі респіраторні вірусні інфекції) в періоди загострень та бактеріальний і алергічний у період між загостреннями.

При цьому аналіз стану як системного так і місцевого імунітету у пацієнтів з хронічним назофарингітом без інтеркурентних станів назофарингеальної зони, виявив найбільш суттєві відхилення від значень показників пацієнтів з рекурентними респіраторними інфекціями (контрольна група 1) та хворих на хронічний назофарингіт з інтеркурентними станами відповідної зони. Так, у переважної кількості хворих основної групи 1 (хронічний назофарингіт без коморбідності) відзначалося вірогідне зниження відносної кількості CD 3⁺ і CD 4⁺ ($p < 0,05$). Було відзначено достовірне зниження імунорегуляторного індексу у пацієнтів цієї групи дослідження $2,02 \pm 0,16$ у порівнянні з контрольною групою 1 $3,04 \pm 0,05$, $p < 0,05$. Хворі основної групи 1 мали повний спектр статистично значущих змін вмісту цитокінів у ротоглотковому секреті: підвищення кількості прозапального IL-1 β ($p < 0,01$) зниження кількості IFN- α , $p < 0,05$, що свідчить про слабкість противірусної імунної відповіді у цієї категорії хворих на тлі інтенсивного запального процесу. Дослідження вмісту імуноглобулінів класів: M, G, A та E в сироватці крові у хворих основної групи 1 підтверджують найвагоміші зміни імунітету у цієї категорії пацієнтів: IgA та IgM достовірно нижчий у дітей цієї групи відносно контролю, $p < 0,05$, що вказує на те, що організм зараз не бореться з інфекцією або що інфекція була нещодавно.

Розрив патологічного кола персистуючого запалення, коли достовірне покращення симптомів і цитологічних, мікробіологічних та імунологічних показників після 8-ми тижневого вакцинування у період без загострення фіксувалося як суттєве, ми рахували клініко-імунологічними доказами припинення хронічного запалення глоткового мигдалика. Стійкість нормалізування показників та симптомів оцінювалася за регресією кількості, тяжкості, термінів гострих респіраторних захворювань; регресією ускладнень та показів до аденотомій протягом 26 тижнів після закінчення імунокорекції і називалися позитивні зміни цих критеріїв профілактичною спроможністю мукозальної вакцини Лантіген Б.

Після аналізу усіх показників дослідження до та після вакцинації клінічно задовільний результат імунореабілітації, який показав співставимі позитивні зміни з результатами цитологічного, мікробіологічного та імунологічного статусу, був відзначений у 51 з 62 (82,3%) хворих основної групи 1 (хронічний назофарингіт), 20 з 41 (48,8%) хворих основної групи 2 (хронічний назофарингіт при гіпертрофії глоткового мигдалика) і у 85 з 111 (76,6%) хворих основної групи 3 (хронічний назофарингіт при алергічному риніті) в той час як у пацієнтів контрольної групи 2 (хворі на хронічний назофарингіт, які лікувалися стандартно без мукозальної імунізації Лантігеном Б) – 8 з 35 (22,9%) при $p < 0,05$ для ОГ 1 та ОГ 3.

Результати дослідження дають змогу стверджувати, що для консервативного лікування дітей з хронічним назофарингітом без гіпертрофії глоткового мигдалика та хронічним назофарингітом на тлі алергічного риніту доцільно додавати мукозальну вакцину системної дії Лантіген Б для зменшення кількості, тяжкості та тривалості гострих респіраторних інфекцій, припинення хронічного запалення у назофарингсі та зменшення кількості таких ускладнень як секреторний отит, гострі середні гнійні отити і гострі та хронічні риносинусити.

Практичні рекомендації обґрунтовують пропозицію, що при лікуванні дітей з хронічним назофарингітом при гіпертрофії глоткового мигдалика доцільно додавати мукозальну вакцину системної дії Лантіген Б для зменшення кількості, тяжкості та тривалості гострих респіраторних інфекцій, зниження показів до аденотомії, а також передопераційної підготовки та скорочення строків післяопераційного періоду у випадку необхідності фіналізуючої аденотомії.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація викладена на 185 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 121 сторінку) й складається з анотації, основної частини, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 3 розділів результатів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків), списку використаних джерел, який включає 181 бібліографічних описи (5 – кирилицею, 176 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями, 20 рисунками.

Анотація викладена українською і англійською мовами. Анотація у стислій формі демонструє основні тези дисертаційного дослідження, наводить перелік публікацій, в яких викладені основні результати представленої роботи.

У вступі визначено мета, об'єкт і предмет дослідження, наведено актуальність вибраної теми, зазначені особисті внески дисертанта, наукову, теоретичну, практичну новизну, дані щодо впровадження результатів дослідження, інформацію про апробацію дисертації на профільних заходах, обсяг і структуру дисертації.

Перший розділ надає інформацію про термінологію та визначення стосовно сучасних позицій лімфоєпітеліального кільця, описує механізми розвитку та клінічних проявів хронічного запалення назофарингсу у дітей, конкретизує характеристики взаємозв'язків хронічного риносинуситу з алергічним ринітом та риносинуситами, описує можливі ускладнення хронічного назофарингіту, розкриває критерії діагностики, фіксує сучасний стан лікувальної тактики при хронічному назофарингіті. Підрозділи написані майстерно з достатньою кількістю посилань, ґрунтовно окреслює сучасний стан проблеми і переконує у необхідності та важливості проведення такої наукової роботи.

Другий розділ складається із 10 підрозділів, в яких дисертантом представлено матеріал і методи дослідження, ретельно описані всі методики

лабораторних та інструментальних досліджень. На початку розділу зазначені програма дослідження, критерії включення, критерії виключення. Детально описаний алгоритм діагностики хворих з хронічним назофарингітом з урахуванням висвітлення усіх асоційованих станів назофарингеальної зони.

Третій розділ вивчає клініко-імунологічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту і викладений на 24 сторінках друкованого тексту, містить 3 підрозділи.

Четвертий розділ дає клініко-імунологічну оцінку результатів лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б. Він присвячений оцінці результатів імунокорекції хворих на хронічний назофарингіт без таких асоційованих станів назофарингсу як гіпертрофія глоткового мигдалика та алергічний риніт, хворих на хронічний назофарингіт з гіпертрофією глоткового мигдалика та хворих на хронічний назофарингіт на тлі алергічного риніту. Розділ викладено на 26 сторінках друкованого тексту.

П'ятий розділ аналізує профілактичну спроможність мукозальної вакцини Лантіген Б при хронічному назофарингіті і викладений на 12 сторінках друкованого тексту. Є одним із ключових в роботі. В ньому представлені результати лікування хворих на хронічний назофарингіт з різними варіантами коморбідності назофарингеальної зони дітей з позицій запобігання ускладнень та уникнення хірургічного лікування.

Аналіз результатів дослідження викладено на 5 сторінках та представляє собою резюме праці, наведеної у підрозділах та систематизацію отриманих результатів. Він присвячений обговореною отриманих автором власних результатів та основних підсумків дослідження.

Висновки, зроблені за результатами дослідження, науково обґрунтовані, повністю відповідають поставленим меті і завданням, коректно сформульовані та відображають результати дослідження на основних етапах проведеної роботи.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати можуть бути використані в клінічній практиці лікарями оториноларингологами у відділеннях оториноларингології та поліклінічному прийомі лікарями оториноларингологами, закладах охорони здоров'я усіх форм власності, що надають спеціалізовану оториноларингологічну допомогу.

Наукові та теоретичні положення дисертації доцільно використовувати в навчальному процесі у закладах медичної освіти.

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Фактів порушення академічної доброчесності дисертантом під час виконання автором дисертаційного дослідження та написання роботи не виявлено. Дисертаційне дослідження містить посилання на першоджерела цитованої інформації. Список джерел оформлений згідно стилю Vancouver. Виконані усі вимоги щодо прав на інтелектуальну власність.

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційне дослідження Запорожченка Павла Олександровича «Клініко-імунологічні паралелі консервативного лікування різних форм хронічного назофарингіту та профілактики їх ускладнень», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення, які обґрунтовані отриманими результатами й розв'язують актуальне наукове завдання медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на хронічний назофарингіт з різними причинно-наслідковими факторами запалення назофарингеальної зони на основі використання мукозальної вакцини системної дії Лантіген Б.

Під час вивчення дисертаційної роботи суттєвих зауважень не виникло, але дозвольте задати 2 питання.

1. Чому при оцінці клініко-імунологічного статусу хворих на хронічний назофарингіт з гіпертрофією глоткового мигдалика Ви не враховували персистенцію ВЕБ з відповідними дослідженнями до та після імунокорекції?
2. Які ще асоційовані стани назофарингеальної зони зустрічалися Вам під час перших етапів дослідження у пацієнтів з підозрою на хронічний назофарингіт?

За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. № 40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Запорожченко Павло Олександрович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

доцент кафедри оториноларингології
Одеського національного
медичного університету
МОЗ України,
кандидат медичних наук

Ольга Тітаренко