

ВІДЗИВ

на дисертаційну роботу Бредуна О.Ю. «Хірургічне та консервативне лікування дітей з патологією піднебінних мигдаликів (клініко-лабораторне обґрунтування та оцінка ефективності нових підходів)» представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.19 – оториноларингологія.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Запальні захворювання верхніх дихальних шляхів залишаються важливою проблемою дитячої оториноларингології. Вони посідають одне з перших місць в структурі ЛОР захворюваності.

У розвинених країнах до 25% дітей віком до 1 року та біля 20% дітей віком від 1 до 6 років хворіють на рецидивуючі респіраторні інфекції.

Одним із найпоширеніших захворювань глотки у дітей є хвороби лімфаденоїдного глоткового кільця (ЛАГК). Це зумовлено їхнім постійним антигенним навантаженням завдяки локалізації мигдаликів у ділянці перехрестя дихальних шляхів і верхніх відділів стравоходу.

Хронічний запальний процес у ділянці лімфоглоткового кільця, а саме в піднебінних мигдаликах (ПМ) при стійкому рівні запалення являється осередком гомотоксикозу, що веде до порушення гомеостазу і погіршує якість життя пацієнта. Хронічний тонзиліт є постійним осередком інфекції, елімінація якою є важливою частиною забезпечення здоров'я людини та профілактика виникнення сполучних із хронічним тонзилітом захворювань.

В науковому відношенні проблема захворювань піднебінних мигдаликів залишається недостатньо вивченою. Не тільки не розроблені високо ефективні патогенетичні методи лікування, але остаточно не має визначення функції піднебінних мигдаликів; відсутній віковий підхід до визначення стратегії лікування цієї патології. Абиякі втручання у ділянці лімфоглоткового кільця в період його формування впливають на стабільність функціонування імунної системи слизових оболонок в цілому.

Важливо визначити ті основні фактори та стани, що призводять до змін у структурі та функції лімфоїдної тканини глотки, які можна вважати фізіологічними, а які вже захворюванням, що визначається сьогодні як хронічний тонзиліт (ХТ) і гіпертрофія піднебінних мигдаликів (ГПМ).

Враховуючи рівень захворюваності на ГПМ і ХТ у дітей, високу частоту супутніх і споріднених з ними захворювань, погіршення якості життя пацієнтів - ці захворювання та методи лікування їх слід вважати актуальною проблемою дитячої оториноларингології.

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до комплексного плану Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика та науково-дослідної роботи кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії за темою «Діагностика та лікування захворювань вуха, горла та носа у дітей» (Державна реєстрація №0113U002213).

ОБГРУНТОВАНІСТЬ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Висновки дисертації ґрунтуються на результатах проведеного комплексного клініко-лабораторного обстеження і достатній кількості спостережень та лікування 254 пацієнтів дитячого віку з гіпертрофією піднебінних мигдаликів (J35.1 за МКХ10), 15 дітей і 15 дорослих, які не мали патології з боку піднебінних мигдаликів, 34 дорослих пацієнта з ХТ, а також ретроспективного дослідження 337 медичних карт стаціонарного хворого (форма №003/о) дітей, які раніше оперувались із проводу ХТ і ГПМ. Діагноз ХТ і ГПМ верифікувався за критеріями, затвердженими наказом МОЗ України №181 від 24.03.2009р «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «оториноларингологія».

Всі дослідження виконані на належному науково- методичному рівні із застосуванням адекватних методів статистичного аналізу. Обсяг обстежень хворих був достатнім для вирішення поставлених наукових задач і вироблення обґрунтованих практичних рекомендацій.

Всі висновки дисертації і практичні рекомендації логічно впливають зі змісту роботи. Опубліковані наукові роботи по дисертації висвітлюють основні її положення і повністю відповідають її змісту.

ДОСТОВІРНІСТЬ І НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дисертація Бредуна О.Ю. є самостійною науковою роботою, яка висвітлює ряд нових даних, що мають важливе теоретичне і практичне значення.

Проведені дослідження поглиблюють знання про діагностику, перебіг, лікування хворих на ГПМ і ХТ.

Поглиблені і розширені відомі наукові уявлення про сучасні імунологічні критерії патологічного стану ПМ, що найбільш характерні для ГПМ і ХТ в дитячому віці. Визначено, що у пацієнтів з ХТ в порівнянні з ГПМ та контролем визначається пригнічення продукції в РС протимікробних факторів – секреторний імуноглобулін А (sIgA) у 2 рази, α -інтерферон (α -IFN) у 2 рази, γ -інтерферон (γ -IFN) у 12,6 разів.

При ХТ визначається зниження в РС факторів неспецифічного імунного захисту - секреторного лейкоцитарного інгібітора протеїназ (SLPI) у 1,5 рази, лізоциму у 1,72 рази, інтерлейкіну-10 (IL-10) у 15 разів.

Удосконалено підходи до диференціальної діагностики між різними патологічними станами ПМ у дітей за рахунок обґрунтування об'єктивних імунологічних критеріїв, що притаманні гіпертрофії мигдаликів (ГПМ) і хронічному тонзиліту (ХТ). ХТ характеризується низьким рівнем α -IFN (<55 пгм/мл) в РС.

Результати цих досліджень покладені в основу вперше розробленої інтегральної клініко-імунологічної бальної оцінки функціонального стану імунітету у пацієнтів з ХТ і здорових, що характеризується значним відхиленням в бік збільшення бальних показників у здорових дорослих у 2,75 рази ніж у здорових дітей, а у дорослих з ХТ у 1,65 рази ніж у дітей з ХТ.

Використовуючи інтегральну клініко-імунологічну бальну оцінку функціонального стану імунітету, обґрунтовані нові підходи до оцінки

ефективності консервативного лікування функціонально -спроможного хронічного тонзиліту у дітей.

Вперше розроблено імунологічно обґрунтовану бальну шкалу визначення функціонального стану ПМ, яка на відміну критеріїв Paradise характеризується інтегральною оцінкою імунологічних і клінічних критеріїв захворювання, що дозволяє об'єктивізувати визначення показань до консервативного та хірургічного лікування.

Розроблено новий, удосконалений варіант навантажувального тесту по визначенню функціонального стану ПМ у дітей з ХТ, який характеризується більш селективним антигенним та фізичним впливом на ПМ, та визначенням в РС не тільки sIgA, а також γ -IFN, що підвищило його точність на 28%.

Доведено ефективність застосування протиалергійної терапії у дітей з ГПМ і наявною сенсibiliзацією, що достовірно зменшує показники LIF, інтерлейкіну 1β та імунних комплексів в РС, а також зменшує клінічні прояви захворювання у 36% пацієнтів.

Вперше отримані наукові дані щодо імунологічної ефективності у пацієнтів з ГПМ хірургічної техніки шейверної тонзилотомії (ШТТ) і тонзилопластики (ТП), що характеризується більш швидким відновленням в РС концентрації основного маркера локального гуморального імунітету – sIgA та зниження концентрації прозапального цитокіну IL- 1β і IgG. У хворих з ХТ аналогічні зміни в РС виникають при застосування хірургічної техніки класичної тонзилектомії (ТЕ)

ПОВНОТА ВИКЛАДУ ОСНОВНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

За результатами проведеного дослідження опубліковано 45 наукових робіт, з них 22 у фахових виданнях, внесених до переліку наукових спеціалізованих видань, що затверджені ДАК України, у 5 закордонних фахових виданнях, 2 публікації у виданнях, що індексуються в базі SCOPUS, 1 монографія у співавторстві, 9 публікацій- одноосібно. Тези та матеріали конференцій – 15, отримано 2 деклараційні патенти України на винахід.

ОФОРМЛЕННЯ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ СТРУКТУРА

Дисертаційна робота Бредуна О.Ю. є завершеною науково-дослідною роботою. Викладена на 375 сторінках машинописного тексту. Робота складається з титульного аркуша, анотації, вступу, огляду літературних даних, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 48 таблицями, 68 рисунками. Список використаних джерел містить 228 найменувань, у тому числі 89 джерел англійською мовою.

Наукове і практичне значення дисертаційної роботи, її високий методичний рівень не викликає сумніву. Підсумки, висновки та практичні рекомендації відповідають меті і основним завданням проведених досліджень.

ВСТУП

Вступ містить всі необхідні пункти, розглядається актуальність досліджуваної проблеми, визначена мета та основні завдання дослідження, сформульовано новизну і унікальне значення отриманих результатів. Також вказано особистий внесок дисертанта в проведеній роботі, місце і дати оприлюднення та обговорення результатів.

Перший розділ дисертації (ст. 51-124). Аналітичний огляд наукової літератури: висвітлює основні питання морфо-функціональної структури піднебінних мигдаликів у віковому аспекті.

Розглядаються питання хронічних захворювань піднебінних мигдаликів і консервативне та хірургічне лікування цих станів. Розвиток ускладнень при хірургічному лікуванні. Висвітлюється найбільш характерні імунологічні зміни при патології піднебінних мигдаликів, які можуть стати основою необхідного імунодіагностичного алгоритму діагностики ГПМ та ХТ, що грає важливу роль у виборі стратегії лікування. Слід зауважити, що автор ретельно вивчив і досконало знає літературу по темі дисертації. В кінці розділу приводить резюме, обґрунтовує задачі, які необхідно вирішити у дисертаційній роботі.

Другий розділ (ст. 125-140). Матеріали і методи дослідження.

Розділ присвячений методам дослідження, які були застосовані дослідником при обстеженні пацієнтів. Дана загальна характеристика хворих. Представлені матеріали, які отримані під час проспективного рандомізованого порівняльного дослідження та лікування 288 хворих з ГПМ і ХТ, 30 пацієнтів, які не мали патології з боку ПМ, а також ретроспективного дослідження 337 медичних карт стаціонарних хворих дітей, які раніше оперувались з приводу ХТ і ГПМ.

Проводилась оцінка стану клінічного та імунологічного статусу дітей, хворих на ГПМ і ХТ та практично здорових дітей з використанням методів сучасної оториноларингології, морфології та клінічної імунології.

Для оцінки ефективності розроблених методів лікування використовувались цитологічні, клінічні, імунологічні та стаціонарні методи.

Приведено перелік публікацій за темою розділу.

Третій розділ (ст. 141-158). Результати клінічного та лабораторного обстеження дітей хворих на ГПМ і ХТ.

Проведено аналіз госпіталізацій з діагнозом ГПМ в отоларингологічне відділення обласної дитячої лікарні – 115 пацієнтів (2-ий рівень надання медичної допомоги) та 791 хворий з таким же діагнозом в ЛОР відділення НДСЛ «ОХМАДИТ» (3-ій рівень надання медичної допомоги) за період 2004-2008 рр. За цей же період було зареєстровано 2802 пацієнтів з діагнозом ХТ у ЛОР відділенні обласної дитячої лікарні (2-м рівнем надання медичної допомоги) та 915 хворих з тим же діагнозом у ЛОР відділення НДСЛ «ОХМАДИТ» (3-м рівнем надання медичної допомоги). Переважна кількість пацієнтів з діагнозом ГПМ належить до групи дітей дошкільного віку (3-6 років) на всіх рівнях надання медичної допомоги.

Частка пацієнтів з діагнозом ХТ у стаціонарах 2-го рівня надання медичної допомоги в 2,8 рази перевищує аналогічний показник у стаціонарах 3-го рівня надання медичної допомоги.

Частка пацієнтів з діагнозом ГМ у стаціонарах 3-го рівня надання медичної допомоги в 7,5 разів перевищує аналогічний показник у стаціонарах 2-го рівня надання медичної допомоги.

Отримані результати свідчать про можливі розбіжності в діагностиці патології піднебінних мигдаликів і визначенні показів до хірургічного лікування, а також дозволяють прогнозувати частоту виявлення ГМ і ХТ у стаціонарах 2 і 3 рівня надання медичної допомоги, рівень та профіль оперативної активності на різних рівнях надання медичної допомоги.

Проведено порівняльний аналіз мікробіологічних досліджень серцевини ПМ при ХТ та ГПМ. Антигенне бактеріальне навантаження при ГМ перевищує таке при ХТ, так як із серцевини ПМ у дітей з ГМ висівалися 8 бактеріальних видів, у дітей з ХТ – 3 бактеріальних види.

Роль мікробного фактору, як одноосібного, у виникненні ГПМ та розвитку ХТ у дітей остаточно не визначена. Але наявність умовно патогенної флори в серцевинні мигдалика дає привід припускати, що при виникненні стану зниженої реактивності мікроорганізму ця флора може спричиняти постійне навантаження на локальний імунітет, що може проявлятися комплексною гіпертрофією лімфоїдної тканини, або може спричиняти недостатню імунну відповідь і підтримувати хронічний перебіг захворювання.

Приведено перелік опублікованих робіт за темою розділу.

Розділ четвертий (ст. 159-181). Мікроскопічні та електронномікроскопічні особливості будови піднебінних мигдаликів у дітей при їхній гіпертрофії та хронічному запаленні.

За допомогою мікроскопічних та електронномікроскопічних методів визначено відмінності в структурі ПМ хворих на їхню гіпертрофію та хворих на ХТ. Дослідження проведено на 18 хворих на ГМ і 16 хворих на ХТ.

При гіпертрофії ПМ покривний епітелій з вираженими ознаками гіперплазії, лакунарний епітелій з некротичними і деструктивно – дистрофічними змінами та інфільтрацією. В просвітах лакун – клітинний детрит.

При ХТ покривний епітелій з незначними ознаками гіперфункції. Лакунарний епітелій з некротичними і деструктивно-дистрофічними змінами. В просвітах лакун клітинний детрит в більшості випадків відсутній.

Епітеліальний пласт ПМ у хворих на ХТ мав меншу товщину, в порівнянні з гіпертрофією мигдаликів.

Розміри лімфоїдних фолікулів значно менші при ХТ ніж при ГПМ.

При ХТ виникає морфологічна перебудова ПМ за типом «атрофії» та «склерозу», а при ГПМ – за типом «гіпертрофії». Доведено, що при ХТ в ПМ відбуваються зміни, характерні для неспецифічного мікробного запалення з підсиленням трансепітеліальної міграції нейтрофільних лейкоцитів, а при ГПМ домінують явища імунного запалення, при якому клітинами, що переважають є лімфоцити.

Перераховані друковані роботи по темі розділу.

Розділ п'ятий (ст. 182-212). Обґрунтування нових підходів до оцінки імунного статусу дітей з гіпертрофією ПМ і при ХТ.

Завдяки розробці нових напрямлень в імунології з'явилися реальні можливості більш об'єктивної оцінки стану тканин ПМ, впливу на реакції системного та локального імунітету різноманітних пептидів, що утворюються в піднебінних мигдаликах при їхній гіпертрофії та хронічному запаленні.

В ПМ при гіпертрофії процеси антитілоутворення до мікробних антигенів, особливо гемолітичного стрептокока, мають більш інтенсивний перебіг ніж в ПМ при ХТ. Вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , α -IFN знаходяться на більшому рівні при ГПМ, що свідчить про напруженість в них протиінфекційного імунітету.

При ГПМ у дітей визначається більш високий гуморальний імунологічний потенціал клітин ПМ в порівнянні з ХТ.

Розділ шостий (ст. 213-226). Обґрунтування і розробка інтегральної клініко-лабораторної бальної шкали, як об'єктивної оцінки стану імунітету при ГПМ і ХТ.

Структурні та функціональні зміни в ПМ і глотковому мигдалику при їхній гіпертрофії та хронічному запаленні відрізняються клітинною щільністю тканини, кількістю сполучнотканинних елементів, активністю функціональних груп імунокомпетентних клітин, рівнем продукції цитокінів в тому числі з інтерферонами. В останній час, як при клінічному обстеженні пацієнтів, так і лабораторному, в тому числі й імунологічному, все більше поширення

отримують методи інтегральної оцінки стану пацієнта, які відображають в балах окремі різновекторні зміни об'єктивних клінічних та лабораторних показників.

В основу покладено метод бальної оцінки стану пацієнтів з хронічним риносинуситом, запропонований Г.Д. Тарасовою. Метод модифікований в клінічній частині та суттєво розширений в імунологічній частині. Оцінка проводилась за 4-х бальною шкалою. Наведений результат даного дослідження (0-3 бали) свідчить: використання інтегральної бальної системи оцінки клінічних та імунологічних показників дозволяє більш об'єктивно оцінювати стан пацієнтів з патологічними процесами в піднебінних мигдаликах і, відповідно, ефективність лікування цих захворювань.

Приведено перелік публікацій за результатами.

Розділ сьомий (ст. 227-239). Створення бальної системи для комплексної оцінки показань до хірургічного лікування при ГМ і ХТ.

В основу клініко-імунологічної бальної оцінки показань до хірургічного лікування хворого на хронічний тонзиліт покладено новий удосконалений метод оцінки функціонального стану ПМ і найбільш характерні та нехарактерні клінічні прояви ХТ.

Використовуючи удосконалений метод визначення функціонального стану ПМ та інтегральну бальну оцінку імунологічних і клінічних ознак можна досить об'єктивно визначити тактику лікування пацієнтів з ХТ - консервативну або хірургічну, що покращить надання допомоги цій категорії хворих. Аналогічна картина і при ГПМ. Враховуючи найбільш характерні та нехарактерні клінічні прояви стійкої ГПМ, застосовуючи аналогову бальну систему можна визначити тактику лікування хворих з ГПМ.

Приведений список публікацій.

Розділ восьмий (ст. 240-284). Експериментально-клінічне обґрунтування нових підходів в лікуванні дітей з ГМ і ХТ.

Тонзилотомія та аденотомія є типовою стратегією лікування пацієнтів на ГМ. Але існують обставини, коли не можна провести хірургічне лікування. Потрібно консервативне. Застосування протиалергійної терапії при ГМ

достовірно зменшує клінічні прояви захворювання, значно покращує якість життя пацієнта та зменшує ризики хірургічного втручання в дитячому віці.

Найбільш ефективними препаратами для консервативної терапії ГМ визнані Combi drug R та мометазон фуроат.

Консервативні методи лікування ХТ направлені на покращення дренажної функції лакун мигдаликів, покращення загального та відновлення місцевого імунітету.

Тонзилектомія не призводить до істотного поліпшення перебігу захворювань нирок, серця і суглобів, тоді як консервативне лікування, особливо індивідуально підібране, має суттєві переваги перед хірургічним.

Клініко-імунологічні дослідження у дітей з ХТ показали, що антисептичний препарат лізоцим + декваліній має виражену дозозалежну дію на фактори клітинного і гуморального локального імунітету.

Рівень γ -IFN суттєво збільшувався при поєднанні лізоцим + декваліній з імуномодуляторами і, особливо, з Combi drug E.

Експериментально доведена висока ефективність протизапальних і регенеративних властивостей комбінації препаратів Combi drug E та лізоцим + декваліній по відношенню до клітин та тканин ПМ при ХТ у дітей. Інтегральна оцінка зменшення проявів клінічних ознак та відновлення показників локального імунітету достовірно краще при запропонованому методі лікування.

Існує багато суперечливих думок з приводу найкращої хірургічної техніки для лікування гіпертрофії піднебінних мигдаликів. Приведено порівняльне дослідження ефективності хірургічних методів лікування ГПМ по їх впливу на відновлення функції локального імунітету слизових оболонок.

Порівнювали:

1. Класична тонзилотомія;
2. Шейверна тонзилотомія;
3. Кобляційна тонзилотомія;
4. Тонзилопластика.

Крім типового набору аналізів, проводили забір РС для визначення початкового стану локального імунітету за рівнями концентрації sIgA, як

основного показника функціонального стану локального імунітету слизових оболонок, і α -IFN, як противірусного фактору .

По результатам дослідження ошадлива хірургічна техніка зменшення об'єму піднебінних мигдаликів – ТП і ШТТ сприяє швидкому відновленню концентрації основних напрямків локального імунітету слизових оболонок. ТП і ШТТ можуть бути рекомендовані для впровадження в оториноларингологічний практиці у пацієнтів з ГМ.

Тонзилектомія (ТЕ) з, або без аденотомії, є одним із найпоширеніших хірургічних втручань у дитячому віці.

Проведено порівняльне дослідження ефективності хірургічних методів лікування ХТ по впливу на відновлення функції локального імунітету слизових оболонок.

Порівнювали хірургічні техніки:

1. Екстракапсулярна ТЕ;
2. Інтракапсулярна шейверна ТЕ (ШТЕ);
3. Інтракапсулярна кобляційна ТЕ (КТЕ).

Методи дослідження застосовувались стандартні.

По результатам дослідження за сумою позитивних реакцій локального імунітету кращим є традиційне хірургічне лікування – класичне ТЕ, яке може бути рекомендоване як техніка вибору для використання в оториноларингологічний практиці. Найбільш подразнюючим і провокуючим пролонгацію запального процесу є кобляційний метод.

Приведено перелік друкованих робіт.

В заключні частині дисертації «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» (ст. 285-299) підсумовані результати досліджень автора, викладені основні положення дисертаційної роботи, проведено узагальнення отриманих даних. Дисертація обґрунтовує доцільність використання отриманих результатів для проведення консервативного та хірургічного лікування пацієнтів з ГПМ та ХТ.

Публікації автора достатньо характеризують дисертаційний матеріал, а автореферат відображає основний зміст роботи. Дисертаційна робота і

автореферат написані грамотно, логічно читаються, клінічний матеріал ґрунтовно характеризує дану проблему.

Закінчується робота 11 висновками та 5 практичними рекомендаціями, які логічно впливають із результатів проведених автором досліджень та відповідають поставленим завданням і є достатньо обґрунтованими.

Достовірно доведено переваги ефективності запропонованих методів консервативного та хірургічного лікування ГПМ та ХТ у дітей.

Незважаючи на високий методичний рівень дисертації, наукова робота не позбавлена деяких зауважень, а саме: зустрічаються поодинокі орфографічні помилки, насиченість тексту цифровими даними, таблицями.

Дискусійні питання, на мій погляд, наступні :

1. Чим відрізняється Ваш метод від критеріїв школи Centor/McIsaac, або критеріїв Paradise?

2. Які особливості застосування препаратів для консервативної терапії ГПМ та ХТ у дітей?

3. Чому Ви вибрали препарат ОМ-85?

Вище зазначені окремі зауваження та запитання не є принциповими та не впливають на загальну позитивну оцінку наданої роботи і носять рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

За актуальністю, обсягом і глибиною досліджень, новизною отриманих даних, які мають теоретичне і практичне значення, дисертаційна робота О.Ю. Бредуна «Хірургічне та консервативне лікування дітей з патологією піднебінних мигдаликів (клініко-лабораторне обґрунтування та оцінка ефективності нових підходів)» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій обґрунтовано сучасними клініко-імунологічними та експериментальними методами консервативне та хірургічне лікування ГПМ та ХТ у дітей, що в сутності є новим вирішенням науково-практичної проблеми лікування ГПМ та ХТ у дітей.

Дисертація відповідає вимогам ДАК МОН України, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук П.10

«Порядку присудження наукових ступенів», щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, затверджених Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а її автор Бредун Олександр Юрійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – «оториноларингологія».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри оториноларингології
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Заслужений лікар України

В. В. Кіщук