

## **ВІДЗИВ**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**Юренко Катерини Олександрівни**

**на тему: «Оптимізація лікування хворих на поліпи та гранульоми гортані,  
які асоційовані з ларингофарингеальним рефлюксом »**

**представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.19 - оториноларингологія.**

### **Актуальність теми дисертації:**

Високий рівень поширення в розвинених країнах світу серед оториноларингологічних пацієнтів ларингофарингеального (патологічного) рефлюксу, потребує проведення досліджень, спрямованих на вивчення закономірностей формування патогенетичних механізмів його розвитку та зв'язку виникнення ряду патологій гортані з рефлюксом агресивного шлункового вмісту на слизову оболонку гортані, що приводить до виникнення в ній функціональних порушень, та стійких органічних змін. Оскільки це питання дотепер залишається спірною серед ларингологів, то необхідність розв'язання цієї проблеми з подальшою розробкою етіопатогенетичного лікування не визиває сумнівів.

Враховуючи недосконалість існуючих об'єктивних, та суб'єктивних методів діагностики ларингофарингеального рефлюксу виникає необхідність в їх удосконаленні на основі сучасних методів дослідження, що сприятиме вибору оптимальної лікувальної тактики в кожному конкретному випадку і дозволить отримати більш високі функціональні результати та підвищити якість життя цієї категорії хворих.

Все вище викладене обумовлює необхідність і актуальність теми дисертаційної роботи Юренко К.О.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:**

Дисертація є складовою частиною науково-дослідної роботи Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України «Вивчити вплив патологічного рефлюксу на розвиток неопластичних захворювань глотки

та гортані і розробити технологію їх терапії» (№ державної реєстрації 0110U010063), в якій здобувач була співвиконавцем.

**Мета і завдання дослідження** логічно слідує з проведеного автором огляду спеціальної літератури (202 першоджерел) та аналізу результатів використання різних методів діагностики та лікування хворих на ларингофарингеальний (патологічний) рефлюкс.

**Клінічні дослідження** виконані на достатньому матеріалі: використано дані клінічного матеріалу 261 хворого з поліпами та гранульомами гортані, які асоційовані з ларингофарингеальним рефлюксом.

Обстежено 193 пацієнти з поліпами гортані, з них 65 пацієнтів із ЛФР. Основну групу склали 35 пацієнтів із ЛФР, які одержували антирефлюксне лікування, і 30 пацієнтів (група порівняння) із ЛФР, які одержували традиційну терапію. Другу групу склали 128 пацієнтів з поліпами гортані без ЛФР.

Пацієнтів із гранульомами гортані було 68, з них 33 пацієнти із ЛФР. В основну групу увійшли 18 пацієнтів із ЛФР, які одержали курс антирефлюксної терапії, у групі порівняння було 15 пацієнтів із гранульомами гортані на тлі ЛФР, які пройшли курс традиційної терапії. У другій групі спостерігалось 35 пацієнтів із гранульомами гортані без ЛФР.

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

Для наукового обґрунтування проведений багатофакторний аналіз всіх груп хворих за наступними сучасними показниками: клінічні: фізикальний огляд, збір анамнезу й скарг, консультації суміжних фахівців; клініко-лабораторні - загальноприйняті аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові; морфологічні - патоморфологічне дослідження операційного матеріалу й біоптату, імуногістохімічні дослідження (E-cadherin, Ki67); інструментальні методи дослідження гортані (непряма ларингоскопія, пряма ларингоскопія, фібрларингоскопія, стробоскопія), рентгенологічне дослідження гортані; внутрішньостравохідне рН-моніторування; статистичні.

Аналіз даних свідчить, що досліджувані групи хворих ідентичні по основних параметрах, використаний комплекс високоінформативних методів

дослідження, дозволили оцінити сукупність патологічних процесів, що визначають перебіг змін в тканинах в післяопераційному періоді і тактику лікування, та впливають на прогноз ефективності лікування, і прийнятні для статистично достовірного аналізу ефективності різних методів лікування.

Дослідження виконані на високому науковому і методологічному рівні. Результати досліджень систематизовані, статистично оброблені і не викликають сумнівів.

Результати клінічних досліджень, не суперечать один - одному. Вони свідчать про те, що мета і завдання дослідження автором досягнуті.

Наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи Юренко Катерини Олександрівни на тему: «Оптимізація лікування хворих на поліпи та гранульоми гортані, які асоційовані з ларингофарингеальним рефлюксом» обґрунтовані достатнім фактичним матеріалом: в основі роботи лежать результати багатofакторного аналізу даних обстеження, лікування та спостереження 261 хворого з поліпами та гранульомами гортані, як асоційовані з ларингофарингеальним рефлексом.

Об'єкт дослідження: поліпи гортані, гранульоми гортані, що асоційовані з ларингофарингеальним рефлюксом.

Предмет дослідження: стан слизової оболонки гортані при ларингофарингеальному рефлюксі, вплив ларингофарингеального рефлюксу на розвиток поліпів і гранульом гортані, експресія біомаркерів E-cadherin, Ki67 і проліферативна активність клітин епітелію (Ki67) у хворих з ларингофарингеальним рефлюксом.

Методи дослідження: клінічні: фізикальний огляд, збір анамнезу й скарг, консультації суміжних фахівців; клініко-лабораторні - загальноприйнятні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові; морфологічні - патоморфологічне дослідження операційного матеріалу й біоптату, імуногістохімічні дослідження (E-cadherin, Ki67); інструментальні методи дослідження гортані (непряма ларингоскопія, пряма ларингоскопія, фібрларингоскопія, стробоскопія), рентгенологічне дослідження гортані; внутрішньостравохідне рН-моніторування; статистичні.

### *Достовірність і новизна основних результатів*

У проведених автором дослідженнях досить нових, розроблених і впроваджених в практику положень.

На підставі проведених досліджень з використанням методу добової рН-метрії доповнені наукові дані про причинність ларингофарингеального рефлюксу у виникнення поліпів і гранульом гортані. Уточнені дані клінічного перебігу поліпів і гранульом гортані, які доводять наявність ларингофарингеального рефлюксу у 33,7% хворих з поліпами і 48,5% із гранульомами гортані.

За рахунок використання інформаційної технології отримано подальший розвиток комплексне використання оцінних шкал The Reflux Symptom Index, The Reflux Finding Score і рН-моніторингу як високодостовірних методів діагностики ларингофарингеального рефлюксу. Зіставлення даних рН-моніторингу й візуально-аналогових шкал досягає 85,6% відповідності у хворих з поліпами і гранульомами, асоційованими з патологічним рефлюксом.

Надане наукове обґрунтування можливості використання біомаркерів (E-cadherin, Ki67) в діагностиці ЛФР-асоційованих поліпів і гранульом гортані, на підставі вивчення та визначення особливості патоморфологічної картини поліпів і гранульом гортані на тлі ларингофарингеального рефлюксу.

На підставі отриманих даних розроблена, науково обґрунтована та опрацьована програма диференційованого лікування та профілактики рецидивів хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом що дозволило знизити число рецидивів у хворих із гранульомами гортані на 41,1%, з поліпами гортані - на 14,2%.

Викладені в дисертації результати здобуті на фактичному матеріалі. Наукові положення, висновки і рекомендації отримані автором проаналізовані за допомогою сучасних методів статистичної обробки, що забезпечує їх обґрунтованість і достовірність.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

6 висновків дисертації і 4 практичні рекомендації слідує з основного змісту роботи. 11 опублікованих робіт повністю відображають зміст дисертації.

В опублікованих роботах висвітлено:

- розробку та опрацювання медичної експертної система моніторингу, що дозволяє ефективно вести динамічне спостереження за хворими із ЛФР-асоційованими поліпами й гранульомами гортані, обирати оптимальний метод діагностики та лікування в кожному конкретному випадку (патент на корисну модель №101208 «Спосіб діагностики ларингофарингеального рефлюксу» від 25.08.2015р.)

- застосування розробленого лікувально-діагностичного алгоритму для хворих з поліпами та гранульомами гортані на тлі ларингофарингеального рефлюксу, що дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок усунення супутніх запальних явищ слизової оболонки гортані, скорочення терміну лікування й зниження числа рецидивів у хворих із гранульомами гортані на 41,1%, і з поліпами гортані на 14,3%.

- клінічну апробацію отриманих результатів які показали практичну значимість у покращенні ефективності лікування хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлексом, та рекомендації використання отриманих результатів в практичній роботі отоларингологічних відділень лікувально-профілактичних закладів.

**Оформлення дисертації та її структура.**

Робота написана в класичному стилі, викладена на 161 сторінках комп'ютерного тексту, що складається із вступу, 5 розділів, у т.ч. огляду літератури та 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, що містить 202 праці, з яких 70 - кирилицею та 132 - латиницею. Робота ілюстрована 26 таблицями та 23 рисунками.

У "Вступі" автором викладена актуальність роботи, чітко сформульована мета дослідження. Для вирішення мети автором поставлено 5

відповідних задач, які адекватні поставленій меті. Виважено, з урахуванням результатів дослідження, визначені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів. Наведені дані щодо особистого внеску здобувача, апробації результатів та публікацій.

У першому розділі роботи приведений детальний огляд літератури з проблем діагностики та лікування хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованих з ларингофарингеальним рефлюксом. Огляд літератури стосується безпосередньо тих питань, яким присвячена робота. В ньому відображені сучасні погляди на питання патогенезу, діагностики та лікування лікування хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованих з ларингофарингеальним рефлюксом на етапах лікування. Аналіз огляду літератури свідчить про актуальність проблеми, яка розглядається в дисертації. На основі цього аналізу автор чітко окреслив невирішені та дискусійні питання, вивчення яких і було покладено в основу дисертаційної роботи.

У другому розділі “Матеріал і методи дослідження”, який складається із 3-х підрозділів, автором ретельно дається характеристика клінічного матеріалу та викладені методи досліджень. Представлені методи оцінки результатів та контролю лікування, що проводиться, з використанням сучасних досліджень. Обрані методичні підходи дослідження цілком відповідають поставленим меті та задачам дисертаційної роботи. Кількість хворих, які розподілені на групи, достатня для одержання вірогідних даних. Одержані цифрові показники оброблені сучасними методами варіаційної статистики. Вираховувалося середнє статистичне значення показників - величина ( $M$ ) і її погрішність ( $\pm m$ ), а також коефіцієнт достовірної відмінності ( $t$ ). Достовірність отриманих результатів оцінювали за таблицею критеріїв Стьюдента.

У третьому розділі приводиться оцінка результатів добової рН-метрії верхнього відділу стравоходу у хворих з поліпами і гранульомами гортані на тлі ларингофарингеального рефлюкса. .

На підставі отриманих даних визначені і науково обгрунтовані кореляційні зв'язки тяжкості перебігу ларингофарингеального рефлюкса з

ларингоскопічними змінами в гортані, що лягло в основу формування клінічних груп. Зміст і результати дослідження, що викладені в цьому розділі покладені в основу проведення клінічного дослідження.

У четвертому розділі проведена оцінка результатів клінічних, морфологічних, імуногістохімічних методів дослідження у хворих з поліпами і гранулемами гортані в різних клінічних групах, та розроблено медичну експертну систему. За рахунок використання інформаційної технології отримало подальший розвиток комплексне використання оцінних шкал The Reflux Symptom Index, The Reflux Finding Score і рН-моніторингу як високодостовірних методів діагностики ларингофарингеального рефлюксу. Встановлено, що зіставлення даних рН-моніторингу й візуально-аналогових шкал досягає 85,6% відповідності у хворих з поліпами і гранульомами, асоційованими з патологічним рефлюксом.

Надане наукове обґрунтування можливості використання біомаркерів (E-cadherin, Ki67) в діагностиці ЛФР-асоційованих поліпів і гранульом гортані, на підставі вивчення та визначення особливості патоморфологічної картини поліпів і гранульом гортані на тлі ларингофарингеального рефлюксу.

Доводиться практична значущість розробленої медичної експертної системи моніторингу яка дозволяє ефективно вести динамічне спостереження за хворими із ЛФР-асоційованими поліпами й гранульомами гортані, обирати оптимальну в кожному конкретному випадку тактику індивідуальної терапії.

У п'ятому розділі проведена оцінка використання розробленого лікувально-діагностичного алгоритма для хворих із ЛФР-асоційованими поліпами й гранульомами гортані. Встановлено, що розроблена, науково обґрунтована та опрацьована програма диференційованого лікування та профілактики рецидивів у хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом, з використанням інгібіторів протонної помпи, прокінетиків і антацидних препаратів дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок усунення супутніх запальних явищ слизової оболонки гортані, скорочення строків лікування й зниження числа рецидивів у хворих із гранульомами гортані на 41,1%, з поліпами гортані - на 14,2% після

хірургічного їх вилучення.

В заключенні відображені основні моменти проведених автором досліджень їх аналіз, обговорення та порівняння. Виділені найбільш значущі результати як в плані їх наукової новизни, так і перспективності застосування в практичній охороні здоров'я із застосуванням запропонованого методу лікування.

Дисертація закінчується висновками та практичними рекомендаціями, які повністю відображують суть роботи.

Істотних зауважень до проведених досліджень, протиріч відносно мети і завдань немає.

Всі результати роботи опубліковані на сторінках періодичних видань і широко освітлені автором на різних медичних форумах.

Практично в усіх розділах автор проводить співставлення власних результатів з даними літератури. Всі розділи достатньо ілюстровані таблицями, рисунками і клінічними прикладами. Ілюстрації наочно дають змогу переконатися у ефективності та позитивних результатах лікування хворих.

Висновки дисертації та практичні рекомендації виходять з отриманих автором результатів, достатньо достовірно аргументовані та відбивають основні положення роботи.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації, зауважень, щодо оформлення, не має.

### **Зауваження:**

В тексті роботи не наводяться дані про проведення дифференційної діагностики за грудиною болю при ЛФР та стенокардією.

### **Запитання:**

1. Чи траплялись випадки діагностування раку гортані при вилученні гранульом асоційованих з ларингофарингеальним рефлюксом?
2. Чи не доцільно було проводити антирефлюксну терапію хворим з тяжким перебігом ЛФР в гастроентерологічному відділенні?
3. Якого типу переважно ви спостерігали функціональні дисфонії?
4. Чи проводилась вашим пацієнтам загальнохірургічне лікування

тяжкого перебігу ГЕР?

В цілому оцінка дисертації позитивна вказані зауваження ні скільки не зменшують переваг наукової роботи, виконаної на сучасному науковому і методологічному рівні, не мають принципового значення і не впливають на наукову та практичну цінність роботи.

Дисертаційна робота має велике теоретичне і практичне значення. Впровадження результатів досліджень дозволить підвищити ефективність лікування хворих на ЛФР. Лікування за розробленими методами знайдуть своє місце в ЛОР-клініках та відділеннях обласних і міських лікарень.

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Юренко Катерини Олександрівни на тему: «Оптимізація лікування хворих на поліпи та гранульоми гортані, які асоційовані з ларингофарінгеальним рефлексом» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову задачу оптимізації лікування хворих на хворих на поліпи та гранульоми гортані, які асоційовані з ларингофарінгеальним рефлексом та вносить значний вклад до медицини, і зокрема – оториноларингології. Отримані результати є новими у вивченні даної проблеми і мають важливе практичне значення. Робота 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 № 567, а її аватору може бути присуджено ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент,  
завідувач кафедри оториноларингології  
Запорізького державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

Троян В.І.

07 квітня 2016 року