

ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Поповича Василя Івановича

завідувача кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, на дисертаційну роботу Андрєєва Олександра Вікторовича «Гіпертрофія язикового мигдалика і можливість її корекції фізичним чинником», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Актуальність теми дисертації. Гіпертрофія язикового мигдалика - це захворювання, яке не супроводжується ризиком небезпечних ускладнень, але причини, які викликають гіпертрофію, можуть впливати, як джерело спотвореного імунологічного впливу, на виникнення та перебіг системних метатонзиллярних захворювань організму. Гіпертрофія язикового мигдалика спричинює низку клінічних проявів - утруднене ковтання, відчуття стороннього тіла в глотці, хрипіння, зупинки дихання уві сні, які погіршують якість життя пацієнтів. Ці скарги не є характерними тільки для гіпертрофії язикового мигдалика, тому їх оцінка вимагає обережності, ретельної диференційної діагностики.

Актуальність теми дисертації визначається тим, що частота діагностики гіпертрофії язикового мигдалика значно нижче, ніж поширеність у різних вікових групах. В цьому плані допомагає застосування додаткових неінвазивних, безпечних, візуально інформативних методів діагностики, таких як ендоскопія, УЗД, КТ, які успішно використовуються при патології глотки. Дискутабельними залишаються питання етіології та патогенезу гіпертрофії язикового мигдалика, вирішення яких дозволить визначити характер фармакотерапії або хірургічного втручання в кожному конкретному випадку. Відсутність комплексної оцінки низки клінічних та лабораторних показників і корелятивних зв'язків між ними, диктує необхідність

проведення такого дослідження у хворих з гіпертрофією язикового мигдалика для визначення методів і методик адекватної корекції виявлених порушень. У зв'язку з цим дисертаційна робота Андрєєва О.В. є важливою як в теоретичному плані, так і для практичної охорони здоров'я, оскільки дозволить коригувати тактику ведення пацієнта в найближчому та віддаленому періоді.

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

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на достатньому клінічному матеріалі, даних ґрунтовних досліджень та статистичного аналізу.

Автором проаналізовано результати лікування 119 хворих з ГЯМ. Особисто зібрані клінічні матеріали, виконані діагностичні дослідження, проведено статистичну обробку отриманих 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. Всі головні наукові положення дисертації, висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, є об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі наукові та практичні узагальнення та являються логічним підсумком проведених досліджень. Тому обґрунтованість і достовірність положень та висновків, сформульованих в дисертації, що виносяться на захист, не викликає сумнівів.

Достовірність і новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі Андрєєва Олександра Вікторовича «Гіпертрофія язикового мигдалика і можливість її корекції фізичним

чинником» отримані нові дані стосовно розповсюдженості гіпертрофії язикового мигдалика, вивчено частоту і характер супутньої соматичної патології.

На основі даних клініко-лабораторних обстежень проведено паралель між клінічним перебігом ГЯМ, віковими особливостями гормональних, імунорегуляторних процесів, що дозволяє поліпшити розуміння природи цієї патології. Визначено, що клінічні прояви зумовлені збільшенням об'єму і маси тканин язикового мигдалика за рахунок різкого збільшення числа і розмірів прошарків грубих фіброзних волокон основної речовини, формування великих ділянок жирових клітин, деформації і розгалуження протоків слизових залоз, судинної мережі; виснаження власне слизової оболонки, лімфоїдної тканини.

Це дало можливість обґрунтувати використання активних лікувальних підходів, зокрема кріодеструкції гіпертрофованої частини язикового мигдалика.

Проведено дослідження та визначено у віддалені терміни стан язикового мигдалика після консервативного лікування та у післяопераційному періоді, що дозволяє припустити взаємозв'язок локальних змін і системної патології. Виходячи з цього, найбільш результативними способами лікування даної патології повинні бути ті, які включають комбінацію методів локальної дії на змінені тканини та методів, що впливають на стан регуляторних процесів в організмі, зменшують запалення, утворення комплексу антиген-антитіло в тканинах, а отже і вираженість процесу проліферації.

Розроблена модифікація методу кріодеструкції, що є більш щадною, зменшує механічне травмування тканин глотки за рахунок того, що удосконалена конструкція апарату спрощувала процес відтанення, а це в свою чергу скорочувало відновний післяопераційний період

Достовірність отриманих результатів забезпечується адекватними методиками статистичної обробки з використанням методів математичної

варіаційної статистики. Розраховувалось середнє статистичне значення показників - величина (M) та її похибка (*m), а також коефіцієнт достовірної різниці (t). Достовірність отриманих результатів оцінювали по таблиці критерію Стюдента.

Таким чином, достовірність і новизна отриманих результатів, представлених у дисертації, не викликає сумнівів.

Дисертаційне дослідження виконано в рамках плану наукових робіт Одеського національного медичного університету і є фрагментом держбюджетної НДР: «Комплексні діагностичні та реабілітаційні заходи при запальних, алергічних і пухлинних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха» (УДК 616.21-07-08 № Держреєстрації 0115U006654).

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Основні фрагменти дисертаційної роботи висвітлені у 21 науковій роботі, з них 8 статей у фахових виданнях, з них 4 статті – у виданнях іноземних держав, які входять до Європейського союзу, 4 статті – у наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 5 тез науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент України на винахід, 5 раціоналізаторських пропозицій і 2 інформаційні листи.

В опублікованих статтях повністю викладено всі дані клінічних та інструментальних досліджень, які мають закономірні висновки, аргументовані узагальнення і практичні рекомендації.

Автореферат написаний у відповідності до змісту дисертаційної роботи і повністю відображає суть її основних положень, актуальність, новизну та висновки.

Оформлення дисертації та її структура.

Дисертація викладена на 183 сторінках комп'ютерного набору українською мовою і складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів

дослідження, 3 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку з 224 використаних літературних джерел (134 кирилицею та 90 латиною), 5 додатків. Роботу ілюстровано 17 таблицями, 1 схемою і 17 рисунками.

У Вступі до дисертації автор показує актуальність вибраної ним теми, дає загальну характеристику проблеми гіпертрофії язикового мигдалика. Автор обґрунтовує зв'язок проблеми із порушенням якості життя пацієнтів, розглядає питання діагностики та існуючий підхід до лікування цієї патології. У розділі наведено обґрунтування необхідності розробки вибраного напрямку дослідження. Дисертант аргументує наукову новизну та практичну значимість роботи та важливість впровадження її результатів в практику охорони здоров'я.

Метою представленої дисертаційної роботи було «Покращити якість життя пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика, шляхом розробки ефективних методів діагностики і лікування. Оцінити роль імунорегуляторних змін у патогенезі гіпертрофії язикового мигдалика і обґрунтувати можливість корекції локальних змін дією фізичного чинника (кріодеструкція)». Відповідно до мети сформульовано 4 коректних завдання, відповіді на які дадуть змогу вирішити поставлену мету. Визначені об'єкт, предмет та методи дослідження, сформульована наукова новизна і практичне значення одержаних результатів.

В першому розділі «Огляд літератури», автором проведений аналіз 224 джерел вітчизняної та зарубіжної літератури. Розділ написаний послідовно, витриманий у науковому стилі. Даний розділ складається із чотирьох підрозділів. Автор проводить повний і критичний аналіз основних літературних даних, що стосуються анатомо-топографічних особливостей та структурно-функціональної організації язикового мигдалика як складової частини лімфоепітеліально-глоткового кільця (перший розділ). В другому – дана оцінка існуючим уявленням про патогенез ГЯМ, в третьому – клінічні

прояви ГЯМ, в четвертому – сучасні уявлення про раціональну тактику лікування хворих з гіпертрофією язикового мигдалика.

Переконливо показано, що на сьогоднішній день ГЯМ залишається поширеною та актуальною проблемою оториноларингології, проблема стосується також лікарів суміжних спеціальностей, зокрема гастроентерологів, ендокринологів, гінекологів.

Важливим висновком огляду є заключення, що проблема діагностики та лікування патології залишається не до кінця дослідженою. Для вирішення цього питання обов'язковим є вивчення усіх клінічних та діагностичних аспектів хвороби шляхом залучення сучасних методів обстеження. Саме такі підходи допоможуть розробити ефективні методики допомоги пацієнтам із вказаною патологією.

Традиційно другий розділ дисертаційної роботи присвячений матеріалам та методам дослідження і викладений на 18 сторінках у стислій та конкретній формі, детально описано всі використані при виконанні роботи діагностичні методики. Отримані автором наукові результати ґрунтуються на аналізі достатнього клінічного матеріалу, а саме 119 пацієнтів з ГЯМ-основна група, контрольна група 30 осіб – пацієнти, у яких були подібні скарги, але без ГЯМ. Детально описані застосовані методики дослідження: скопічні - визначення обсягу запальних змін гортаноглотки, стану надгортанника, кореня язика, щитовидної залози; мікробіологічні – ступінь обсіменіння і чутливість мікрофлори до лікарських засобів; імунологічні методи - кількісне визначення числа основних типів імунокомпетентних клітин, визначення антистрептолізину-О в сироватці крові, антитіл в сироватці крові до антигенів тканини ЯМ, антитіл в сироватці крові до антигенів щитовидної залози, антитіл в сироватці крові до сумарних антигенів *Helicobacter pylori*, вмісту циркулюючих імуних комплексів в сироватці крові; морфологічні методи дослідження - загальна характеристика стану гістологічної структури тканини ЯМ; математичні - статистична обробка отриманих результатів.

Розділ 3 «Комплексна характеристика стану хворих з гіпертрофією язикового мигдалика до лікування» присвячений результатам обстеження хворих на ГЯМ, розділений на 4 підглави в яких автором проведена комплексна оцінка досліджуваних показників, вивчення частота загально-соматичної патології, що найчастіше зустрічається у пацієнтів з ГЯМ.

Для вивчення частоти та поширеності гіпертрофії ЯМ, автор провів обстеження 850 хворих, які звернулися за ЛОР допомогою. Проведення гіпофарингоскопії, ендоскопії, виявило ГЯМ у 119 пацієнтів - 14% від всіх обстежених. Майже у всіх були скарги на утруднене ковтання – дисфагію (75%), відчуття стороннього тіла в горлі, наявність «порожнього ковтка» (50%), хрипіння, апное уві сні, першіння, парестезії в горлі з нападами кашлю.

Автором проаналізовано частоту виявлення супутньої ЛОР патології: найбільш часто (95,8%) діагностували тонзиліт, фарингіт, 45(37,8%) хворих раніше перенесли оперативне втручання на лімфаглотковому кільці. Автор звертає увагу на соматичний та гінекологічний статус обстежених жінок: наявність гіперпластичного гінекологічного синдрому, розповсюдження захворювань щитоподібної залози. Захворювання ШКТ, ГЕРХ з високою частотою виявлення *Helicobacter pylori* у 17 осіб (14,2%). У цих хворих найчастіше діагностували гіперпластичний фарингіт. Фіброезофагоскопія виявляла ознаки катарального езофагіту, зяяння кардіального відділу шлунку, поверхневий гастродуоденіт.

Автором доведено, що мікрофлора у хворих з захворюваннями ШКТ-27 (22,6%) осіб є більш різноманітною, з високим ступенем мікробної колонізації. Мікробний акцент зміщений в бік транзиторної флори. При ендоскопічному дослідженні зони кореня язика у всіх обстежених з ГЯМ виявлений контакт мигдалика з надгортанником. Манометричне дослідження стану стравохідних сфінктерів виявляло їх недостатність, яка підсилювалася в горизонтальному положенні. Гістологічне дослідження гіперплазованих тканин задньої стінки глотки і тканин язикового мигдалика, дозволили

автору припустити подібність походження запального процесу в зазначених зонах. Гістологічна будова досліджуваних тканин, вказувала на ознаки запалення з переважним збільшенням кількості серозно-слизових залоз, зміни їх структури, збільшення фіброзних волокон, проміжної сполучної тканини, в той же час лімфоепітеліальної тканини знаходилася в стані атрофічно-дистрофічних змін. Позитивним моментом є приведення витягів із реальних клінічних випадків.

Таким чином, у досліджуваних хворих виявили ознаки запальних змін тканин глотки, язикового мигдалика. Для об'єктивізації сказаного, автором проводилося дослідження крові хворих з ГЯМ на наявність антитіл до тканин язикового мигдалика, кількість яких була збільшеною у всіх хворих з ГЯМ (в основній групі - $26,6 \pm 0,8$ проти $5,2 \pm 0,7$ в контролі). Ці показники корелювали із клінічними проявами захворювання, ступенем запалення, збільшенням показників вмісту циркулюючих імунних комплексів (в основній групі $196,0 \pm 15,2$, проти $130,0 \pm 10,1$ в контролі), зміною якості цитологічного складу ротоглоткового секрету у бік збільшення співвідношення лімфоцитів, «голих ядер» - фрагментів зруйнованих клітин. Шкідливою може бути дія вірусного походження. Обстеження пацієнтів з ГЯМ і раніше виконаними операціями на лімфаглотковому кільці, виявило мононуклеозоподібний синдром у більшості з них - 52 особи (43,7%).

У роботі аналізувалася супутня ендокринна патологія, гінекологічний статус жінок репродуктивного віку. Дослідження гормонального фону дозволило встановити, що збільшення частоти виявлення ГЯМ відбувається в певні вікові періоди – 2 декада життя і між 4 і 6 декадою - в період фізіологічних гормональних стрибків. Непостійність гормонального фону призводить до змін контролю імунної системи, імунної відповіді.

Автор використовує метод УЗД, КТ дослідження області кореня язика. Визначено, що клінічні прояви захворювання не завжди корелюють зі ступенем контакту ЯМ з оточуючими тканинами: надгортанником, валекулами кореня язика. Має значення психоемоційний стан пацієнта.

Найбільш лабільний психоемоційний стан спостерігається в періоди гормональних перебудов.

Таким чином, результати проведених досліджень, представлених у цьому розділі, показали, що макроскопічні зміни язикового мигдалика і, пов'язані з цим, клінічні прояви, зумовлені збільшенням об'єму і маси тканин, які беруть участь у побудові язикового мигдалика. Причини запалення є багатофакторними, індивідуальними. На активність їх, вочевидь, чинять вплив генетично обумовлені вікові перебудови метаболізму і функцій організму.

Розділ 4 «Комплексна характеристика стану хворих з гіпертрофією язикового мигдалика після лікування» викладений у п'яти підрозділах на 24 сторінках.

Після комплексного клінічного обстеження, аналізу отриманих результатів, порівняння з груповими показниками контролю, автором визначалась тактика медикаментозного консервативного лікування в основній групі.

Після 30 днів спостереження після консервативного лікування в основній групі рівень антитіл у сироватці крові до тканин язикового мигдалика знизився від $26,6 \pm 0,8$ до $21,4 \pm 0,9$, але перевищував показники контролю ($5,2 \pm 0,7$), змінився рівень ЦК від $196,1 \pm 12,2$ до $178,1 \pm 11,2$ ASLO від $262,3 \pm 25,2$ до $206,1 \pm 1,9$. Однак розміри мигдалика та скарги на відчуття стороннього тіла у хворих зберігалися, це змушувало використовувати у частини хворих (76 осіб) кріохірургічне лікування. Автором в ході дослідження, лікування хворих з ГЯМ розроблялися і застосовувалися пристосування, що дозволяли робити маніпуляції з тканинами мигдалика максимально коректними і контрольованими. Іншим обстеженим - 43 особи, продовжували консервативне лікування.

Через місяць після кріохірургічного лікування спостерігалось зниження рівня антитіл у сироватці крові до тканини ЯМ від $26,6 \pm 0,8$ до $11,0 \pm 1,8$. Зниження рівня ЦК від $196,1 \pm 12,2$ до $149,0 \pm 11,0$, ASLO від $262,3 \pm 25,2$ до

170,7±1,2. Ці зміни корелювали з даними УЗД, КТ та ендоскопічного дослідження зони кореня язика.

Всі хворі, лікування яких здійснювалося консервативним шляхом - 43 особи, через скарги що зберігалися, отримували повторні профілактичні курси протизапальної терапії, відповідно до етіології захворювання.

В групі пацієнтів - 76 осіб, які були проліковані кріохірургічним методом, у віддаленому періоді часу 58 хворих (76,3%) не потребували повторного втручання з приводу основних скарг, усунування яких вирішувало основне завдання проведеного лікування - поліпшення якості життя пацієнтів. У 18 (23,7%) осіб величина мигдалика змінилася на 1/3.

Таким чином, в результаті лікування зменшення об'єму тканин язикового мигдалика отримано у всіх пацієнтів. Цей результат визнаний позитивним.

Заключний – 5 - розділ присвячений узагальненню отриманих результатів і є логічним підсумком та завершенням попередніх розділів власних досліджень. Із нього логічно формується глобальний висновок, що у дисертаційній роботі представлені теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі отоларингології, пов'язаною із розробкою ефективних методів діагностики та лікування пацієнтів з гіпертрофією язикового мигдалика для поліпшення стану їх здоров'я.

Логічним фіналом цієї глави є 6 висновків, які в цілому відображають вирішення завдань, поставлених перед дослідженням.

Закінчується дисертація практичними рекомендаціями, які визначають послідовність диференціальної діагностики та вибору методу лікування з послідуєчим використанням для лікування удосконаленого методу кріохірургії, запропонованого в результаті проведеного дослідження.

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

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

Зауваження.

1. Мета роботи є дещо переобтяженою, зокрема пункт «Оцінити роль імунорегуляторних змін у патогенезі гіпертрофії язикового мигдалика і обґрунтувати можливість корекції локальних змін» стосується не мети, а конкретних завдань дослідження

2. В главі «Матеріали і методи» вказано, що хворим проводився курс консервативного лікування, спрямованого на усунення причин локального запалення, відповідно до виявленої нозології та клінічних рекомендацій (протоколів лікування). Бажано або деталізувати це лікування, або дати посилання на протоколи.

3. Не зовсім коректно робити висновок на підставі аналізу 850 пацієнтів різних вікових груп з характерними скаргами про широке розповсюдження захворювання серед населення. Більш доцільно говорити про частоту в структурі звернень пацієнтів до спеціалістів.

4. В тексті дисертації йдеться про «носійство вірусів ГРВІ» і одночасно, що вони «є маркерами хронічної латентної інфекції». Не зовсім зрозуміло про яку все-таки роль вірусів йдеться.

5. На стор 125 вказано, що «кріодеструкція пошкоджує й руйнує тільки поверхневі шари змінених тканин і не є, по суті, хірургічним методом». До яких же тоді методів лікування відноситься цей метод?

6. Доцільно частину інформації про удосконалений автономний кріоапарат КАО-02, що підтверджено А. С. №357974, МКИ: А61 В17/56; Бюл. №34, 1972р. перенести із глави матеріали і методи в розділ власних досліджень.

7. Не зовсім зрозуміле твердження, що «ознаки хронічних запальних процесів у тканинах верхніх дихальних шляхів, які діагностували у обстежених хворих до лікування (фарингіту, тонзиліту, риносинуситу)

мали місце, але носили стертий, неясковий характер. Це дозволяє вважати, що такі патологічні процеси згасали і були близькі до завершення».

8. Висновки роботи є дещо декларативними, не підтвержені відповідними статистичними даними, особливо висновок 1.

9. У тексті дисертації мають місце орфографічні та стилістичні помилки, наприклад захворювання характеризується не протіканням, а перебігом, для кріохірургічного лікування хворі не запрошені, а у них є покази.

10. В списку літератури є публікації, датовані більш як 10 - 15 років тому.

Запитання:

1. Чому язичний мигдалик ідентифікується дисертантом у гортаноглотці, адже більша його частина знаходиться в ротоглотці?

2. Яке обґрунтування визначення антитіл в сироватці крові до антигенів щитовидної залози?

3. Якщо у дитячому віці скарги на почуття стороннього тіла в глотці вкрай рідко пред'являється хворими, то чи можна ГЯМ у дітей розглядати як патологію, а не функціональний стан, враховуючи вікові особливості глоткового кільця.

4. Чи можна розглядати ГЯМ як джерело інфекції в умовах відсутності гострого запалення? Можливо це джерело спотвореного імунологічного впливу на макроорганізм?

5. Чи є така нозологічна одиниця: мононуклеозоподібний синдром, про який згадується в роботі?

6. Які були показання для проведення томографічного дослідження кореня язика?

7. Яка мета визначення чутливості до антибіотиків, бактеріологічних досліджень виділень з порожнини носа і антибактеріальної терапії у пацієнтів із відсутністю гострих клінічних проявів захворювання?

8. Чи була потреба у повторній кріодеструкції ЯМ у віддаленому періоді?

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

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.

На основі проведеного дисертаційного дослідження за рахунок використання сучасних методів діагностики визначений сучасний підхід до діагностики, диференційованих (персоналізованих) підходів до лікування та визначено оптимальну тактику ведення хворих з гіпертрофією язикового мигдалика. Все наведене можна визначити як суттєвий внесок у вітчизняну клінічну оториноларингологію.

В цілому, дисертація Андреева О.В. «Гіпертрофія язикового мигдалика і можливість її корекції фізичним чинником» за обсягом та глибиною проведених досліджень відповідає вимогам, які пред'являються до дисертацій на науковий ступінь кандидата медичних наук.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Андреева Олександра Вікторовича «Гіпертрофія язикового мигдалика і можливість її корекції фізичним чинником» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – поліпшити якість життя пацієнтів з ГЯМ, шляхом розробки ефективних методів діагностики і лікування, що має суттєве значення для оториноларингології.

За актуальністю, рівнем досліджень і обсягом роботи, науковою новизною та практичним значенням дисертація відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів» ДАК Міністерства освіти і науки України щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автору може бути

присуджено ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,
професор, завідувач
кафедри оториноларингології
з курсом хірургії голови і шиї,
Івано-Франківського національного
медичного університету

В.І. Попович