

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Юренко Катерина Олександрівна

**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.

Підвищення ефективності лікування хворих є важливою задачею сучасної медицини, актуальність якої зумовлена необхідністю повноцінного розуміння етіопатогенезу захворювання для застосування сучасного таргетного лікування. Основними методами лікування хворих на поліпи та гранульоми гортані є хірургічний, але при асоціації з ларингофарингеальним рефлюксом розробляються і вивчаються нові схеми і методи лікування. Особливу увагу в сучасній отоларингології вчені і клініцисти приділяють збереженню якості життя хворих після проведення лікування за рахунок застосування сучасних методів діагностики та лікування. Наявність у хворих ларингофарингеального рефлюксу завжди викликає появу різних видів пошкоджень тканин, які перешкоджають проведенню стандартного лікування, унеможливають реабілітацію пацієнта тим самим впливають на медичні та функціональні показники лікування хворих. Питання закономірності формування патогенетичних механізмів розвитку пошкоджень тканин дуже складне та завжди протікає на тлі морфологічних порушень тканин. Питання можливості прогнозування виникнення пошкоджень на основі сучасних методів дослідження за рахунок використання рН-моніторингу та імуногістохімічних досліджень тканин, у хворих на поліпи та гранульоми гортані при асоціації з ларингофарингеальним рефлюксом не вирішені та як наслідок бракує індивідуальних диференційованих сучасних схем фармакокорекції цих порушень. Ці обставини обґрунтовують актуальність роботи для медичної науки, яка розширює дослідження по пошуку нових ефективних методів

лікування хворих на поліпи та гранульоми гортані при асоціації з ларингофарингеальним рефлюксом з врахуванням сучасних тенденцій розвитку технологій.

Все вище викладене обумовлює необхідність і актуальність теми дисертаційної роботи Юренко Катерини Олександрівні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології 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).

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 поліпи та гранульоми гортані та при асоціації їх з ларингофарингеальним рефлюксом.

Клінічні дослідження виконані на достатньому матеріалі: використано дані клінічного матеріалу 261 хворого на поліпи та гранульоми гортані. Всім хворим на першому етапі в залежності від показань виконували різні варіанти хірургічних втручань (ендоларингеальне або ендоскопічне видалення) та проводили післяопераційний курс терапії з різними варіантами фармакокорекції. Хворі були розділені на 2 групи: по діагнозу поліпи гортані (n=193) та гранульоми гортані (n=68). В кожній групі виділені підгрупи: контрольна та основна залежно від методу лікування в післяопераційному періоді. Першу основну склали хворі, яким проводилось антирефлюксне лікування за сучасними схемами фармакокорекції. У другу контрольну підгрупу увійшли хворі, яким проводилося лікування за традиційними методиками.

Для наукового обґрунтування проведений багатofакторний аналіз всіх груп хворих за наступними сучасними показниками: візуально-аналогові шкали The reflux symptom index (RSI) і The reflux finding score (RFS), добова рН-метрія, показники експресії молекулярних маркерів E-cadherin та Ki67.

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 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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій.

Наукові положення, виводи 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 багатофакторного аналізу даних обстеження, лікування та спостереження 261 хворого на поліпи та гранульоми гортані.

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 маркерів E-cadherin, 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.

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.

6 висновків дисертації і 4 практичних рекомендацій слідують з основного змісту роботи. 11 опублікованих робіт повністю відображають зміст дисертації.

Наукова новизна отриманих результатів, висновків і рекомендацій викладених в дисертації.

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

Доповнені наукові дані на підставі проведених досліджень з використанням методу добової рН-метрії 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.

Науково обґрунтовано інформативність використання молекулярних маркерів (E-cadherin, Ki67) в діагностиці ЛФР-асоційованих поліпів і гранульом гортані.

Розроблена програма диференційованого лікування та профілактики рецидивів хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом.

Удосконалено комплексне використання оцінних шкал The Reflux Symptom Index, The Reflux Finding Score і рН-моніторування як високодостовірних методів діагностики ларингофарингеального рефлюксу.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблена та опрацьована медична експертна система моніторингу, яка дозволяє ефективно вести динамічне спостереження за хворими із ЛФР-асоційованими поліпами й гранульомами гортані, обирати оптимальний метод діагностики та лікування в кожному конкретному випадку.

Застосування розробленого лікувально-діагностичного алгоритму для хворих з поліпами та гранульомами гортані на тлі ларингофарингеального рефлюксу 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.

Доведено результатами клінічної апробації практичну значимість у покращенні ефективності лікування хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом.

Отримані дані доцільні для використання у практичній діяльності лікаря-отоларинголога, а також як теоретичні основи для викладання на кафедрах оториноларингології та патологічної анатомії.

Загальна характеристика дисертації.

Робота написана в класичному стилі, викладена на 161 сторінках машинописного тексту ілюстрована 26 таблицями і 23 рисунками, складається з вступу, основної частини з 5 розділами власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що містить 202 джерел.

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, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом. Огляд літератури

стосується безпосередньо тих питань, яким присвячена робота. В ньому відображені сучасні погляди на питання патогенезу, діагностики та лікування хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом. Аналіз огляду літератури свідчить про актуальність з 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.

У третьому розділі приводиться аналіз даних дослідження моніторинга добової рН-метрії за допомогою ацидогастрографу АГ – 1рн – М с електродною системою (Україна). На підставі отриманих даних визначені і науково обґрунтовані кореляційні зв'язки досліджуваних показників з пошкодженнями тканин гортані. Зміст і результати дослідження, що викладені в цьому розділі покладені в основу проведення клінічного дослідження.

У четвертому розділі приводиться ретельний аналіз даних: візуально-аналогових шкал за тестами The reflux symptom index (RSI) і The reflux finding score (RFS); експресії адгезійного білка E-cadherin і проліферативної активності клітин епітелію (Ki67); медичної експертної система (MEC), обґрунтовуються переваги розроблених автором способів.

У п'ятому розділі приведені результати лікування хворих, доведено патогенетичне обґрунтування сучасних способів фармакологічної корекції у хворих з поліпами і гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом на основі даних дослідження. Приводяться дані комплексного дослідження та отримані результати лікування хворих

різних груп з порівняльним аналізом їх ефективності та підтвердженням оцінкою якості життя хворих. Доводиться практична значущість розроблених способів лікування хворих, яка дозволяє підвищити ефективність лікування хворих з поліпами та гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом за рахунок урахування результатів рН-моніторингу та її корекції.

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, побажання та питання дискусійного характеру, що виникли в процесі рецензування дисертації.

В роботі детально вивчена та проаналізована локалізація сторони процесу (стор. 36, 37) та зроблено висновок (стор. 40-41): «Из чего можно сделать вывод, что гранулемы гортани с левосторонней локализацией имеют статистически значимое отличие от гранулем с правосторонней локализацией»,

але в роботі не доведені практичні рекомендації цього висновку.

Для повноцінної оцінки статусу білкових молекул кальцій-залежної міжклітинної адгезії найбільш доцільним було б вивчення експресії E-кадгерину в сукупності з β -катеніном, тому що це один комплекс, та саме катенін прикріплює катгерин до цитоскелету.

В роботі показники експресії маркеру Ki67 приведені в проміле (стор. 53, 92, 93), хоча традиційним є наведення результатів в процентах.

Висновок 6 сформульований у вигляді практичної рекомендації.

Виниклі питання:

1. За якими критеріями проводився розподіл або рандомізація хворих в підгрупи по варіантах хірургічних операцій (ендоларингеальна або ендоскопічна, стор. 41, 42)?

2. На стор. 42 приведена післяопераційна терапія хворих: п.4 «вливание в гортань 3% раствора колларгола №5», чи не було це додатковою травматизацією слизової у хворих з ларингофарингеальним рефлюксом?

3. Стор. 105: «Эффективность антисекреторной (антирефлюксной) терапии оценивали по отсутствию рецидивов полипов и гранулем гортани.», на стор. 118, 119 приводяться дані про рецидиви та робиться висновок 5. Чи допускаєте Ви, що рецидиви при хірургічному лікуванні можуть бути обумовлені "негативними хірургічними краями" (особливо при ендоларингеальному видаленні під місцевим знеболюванням без використання ендоскопії)? Як Вами враховувався цей фактор для аналізу результатів дослідження та де знаходиться грань між причинами рецидиву?

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 поліпи та гранульоми гортані, які асоційовані з

ларингофарингеальним рефлюксом. 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 ларингофарингеальним рефлюксом» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову задачу підвищення ефективності лікування хворих з поліпами та гранульомами гортані, асоційованими з ларингофарингеальним рефлюксом за рахунок використання візуально-аналогових шкал RSI та RFS, добового рН-моніторингу, показників експресії молекулярних маркерів E-cadherin та Ki67 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 пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент,
доктор медичних наук, професор,
Державний заклад
«Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»,
професор кафедри оториноларингології

Ковтуненко О.В.

28 березня 2016 року