

## **АННОТАЦИЯ**

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10103– «Медицина» Нукусбековой Гульнур Исбасаровны на тему: **«Метод ранней диагностики ларингофарингеального рефлюкса в амбулаторном приеме врача оториноларинголога»**

### **Актуальность исследования.**

Проблема диагностики и лечения ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) привлекает к себе повышенное внимание, что связано с ростом заболеваемости данной патологией в разных странах мира. По данным проведенного обзора литературы исследователей Европы, Соединенных Штатов Америки (США) и Южной Кореи симптомы, связанные с ЛФР, имеют место примерно у 4-10% амбулаторных пациентов, посещающих отделения отоларингологии и хирургии головы и шеи (Lechien, Mouawad, et al., 2019), и до 50% пациентов в отделении ларингологии (Koufman, 1991). В других источниках также пишут, что ЛФР страдают 10% пациентов, проходящих лечение в оториноларингологии, и более 50% пациентов, страдающих нарушениями голоса в Соединенных Штатах (Charles N Ford, 2005),(Lechien, Mouawad, et al., 2019) и распространенность заболевания ЛФР в Европе остается неизвестной. Также ЛФР несет высокую экономическую и социальную нагрузку в США, где оценка и лечение ЛФР в среднем составили 5438 долларов США на пациента в первый год (Francis et al., 2013). В результате ЛФР в США ежегодно обходится в 50 миллиардов долларов, что в пять раз превышает стоимость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (Francis et al., 2013). Существует ряд факторов, которые способствуют более высокой нагрузке на здравоохранение, связанной с ЛФР, включая задержки с тестированием, неэффективное лечение и широкое использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) (Francis et al., 2013).

Учеными был проведен онлайн опрос, где в общей сложности приняли участие 824 оториноларинголога из 65 стран (Lechien et al., 2021). Независимо от географии, оториноларингологи указывали на незнание импедансометрии рН, что они объясняют отсутствием знаний в интерпретации результатов. Только 21,1% опрошенных знают о существовании некислотных ЛФР. В целом, только 43,2% оториноларингологов считают себя достаточно осведомленными о ЛФР (Lechien et al., 2021). Все это показывает низкую осведомленность врачей о ЛФР и его осложнениях.

Выявление пациентов с ЛФР является сложной комплексной проблемой и представляет одну из важных задач в оториноларингологии и гастроэнтерологии (Significance et al., 2019),(Barry & Vaezi, 2010),(Pearson et al., 2011). Отсутствие специфических клинических проявлений значительно затрудняет своевременную постановку правильного диагноза. Ещё в 1991 году Koufman

(Koufman, 1991) был первым, кто четко отличил ЛФР от ГЭРБ и предположил взаимосвязь патологического рефлюкса с хроническим кашлем, охриплостью, контактными язвами и гранулемами, ощущением «комка» в горле, дисфагией, подскладковым стенозом, щитоперстневидным артритом и раком гортани, что свидетельствует о разнообразии жалоб пациентов при такой патологии. Недиагностированный и нелеченный ЛФР может повредить голосовые складки, оставить рубцы на голосовых складках, стимулировать эзофагит Барретта и привести к долгосрочному повреждению голосовых складок (Maronian et al., 2001). Различные типы содержимого рефлюкса по-разному влияют на ЛФР, могут вызывать различные клинические проявления, воспалительные процессы и могут способствовать развитию опухолевидных заболеваний гортани (Li et al., 2021). В исследовании было показано, что повреждения слизистой щелочью во время ЛФР могут привести к повышенной чувствительности голосовых складок к повреждению и последующему образованию узелков, полипов, отека Рейнке (Boogers et al., 2022), лейкоплакии и карциномы голосовой складки (Lechien, Saussez, et al., 2019), (Han et al., 2022). Согласно одному исследованию, секреция кислоты протонной помпой желудка, экспрессируемая в слизистой оболочке гортани, может индуцировать повреждение митохондрий и изменения экспрессии генов, связанные с воспалением и раком в местных клетках (Zhang et al., 2022). Существует опасность не распознать ЛФР, в то время как гипердиагностика ЛФР может привести к ненужным затратам и пропущенным диагнозам. Когда врач не может распознать ЛФР, у пациентов появляются длительные симптомы и задержка заживления (C N Ford, 1999). В связи с чем, важной задачей является не только диагностика данного патологического состояния, но и проведение направленного этиопатогенетического лечения. В настоящее время не существует «золотого» стандарта, обеспечивающего диагностику ЛФР, хотя технология развивается - новые исследования измеряют как некислотный, так и смешанный рефлюкс, так как каждое из них может вызвать ЛФР, и сравнительные исследования показывают, как рН метрия в одиночку может недооценивать рефлюкс диагнозы (Charles N Ford, 2005). Одним из путей решения данной проблемы является внедрение в клиническую практику методов диагностики патологического рефлюкса, что будет способствовать выбору оптимальной лечебной тактики в каждом конкретном случае, и позволит получить более высокие функциональные результаты и повысить качество жизни больных. Необходимо разработать алгоритм диагностики ЛФР в амбулаторных условиях, учитывая текущие обстоятельства в нашей стране (нехватка оборудования: суточная рН-метрия, импедансометрия, видеоларингоскопия или эндоскопическая ларингоскопия; также нехватка специалистов, плохая осведомленность специалистов о ЛФР и т.д.).

**Цель научно-исследовательской работы** - Создание единого алгоритма диагностики для своевременного выявления ларингофарингиального рефлюкса на амбулаторном приеме врача-оториноларинголога.

### **Задачи исследования.**

1. Провести языковую адаптацию и валидизацию опросника индекса рефлюксных симптомов на казахском языке, с уточнением перевода на русский язык с оригинала.
2. Провести сравнительный анализ результатов опросника индекса рефлюксных симптомов, шкалы рефлюксных признаков и измерения рН среды из гортаноглотки между исследуемыми группами и в группах до и после проведенного лечения.
3. Изучить корреляцию клинических проявлении у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом и у группы больных с гастроэзофагеальным рефлюксом, по показателям эндоскопии гортани и значимыми показателями опросника индекса рефлюксных симптомов.
4. Оценить результаты показателей акустического анализа голоса у пациентов голосовой профессии с ларингофарингеальным рефлюксом до и после лечения.
5. Разработать алгоритм диагностики на амбулаторном приеме врача-оториноларинголога для выявления ларингофарингеального рефлюкса на раннем этапе.

### **Методы исследования.**

1. Валидизация инструментов исследования: опросник индекс рефлюксных симптомов (ИРС)
2. Оценка жалоб пациентов с симптомами ларингофарингеального рефлюкса: стандартизированный опросник ИРС
3. Клинический метод исследования: сбор анамнеза.
4. Социологический метод: определение образа жизни, питания, наличие или отсутствие вредных привычек.
5. Лабораторные и инструментальные методы исследования: оценка состояния гортани по шкале рефлюксных признаков (ШРП) с использованием 90-градусной видеоларингостробоскопии (Heinemann, Xion, Germany) с диаметром 5,0мм и рабочей длиной 158 мм.
6. Проведение рН-метрии: аппликационный метод измерения путем забора слизи из гортаноглотки на рН индикаторные полоски для определения кислотно-щелочных показателей.
7. Проведение акустического анализа голоса у пациентов с нарушением голоса, анализ проводился с использованием шумомера и цифрового программного приложения LingWAVES (Germany).
8. Разработка практических рекомендации по диагностике ларингофарингеального рефлюкса на амбулаторном приеме врача-оториноларинголога.
9. Статистический: обработка результатов исследования с использованием программы IBM SPSS Statistics Subscription для Windows (версия 21.0, SPSS INC., Чикаго, Иллинойс, США).
- 9.1 Для валидизации опросника ИРС на казахском языке проводился следующий метод статистической обработки: внутренняя согласованность была измерена с помощью Альфа Кронбаха и временная стабильность с использованием

коэффициента внутриклассовой корреляции ( $P < 0,05$ ). Были проанализированы распределения групп по критерию Колмогорова-Смирнова. Средние значения группы были проанализированы с использованием t-критерия независимых выборок для оценки достоверности ИРС-кз. Альфа Кронбаха использовался для определения внутренней согласованности ИРС-кз. Ретестовая надежность оценивалась с использованием внутриклассового коэффициента корреляции (ВКК). Если значение было  $P < 0,05$  и это считается статистически значимым результатом. Альфа-коэффициент значение  $\geq 0,7$  считалось достоверным; тем не менее, значение  $> 0,8$  было рекомендовано.  $ВКК > 0,75$  считался надежный.

9.2 Для представления клинических и эпидемиологических данных о пациентах были рассчитаны средние значения и стандартное отклонение для непрерывных данных, и частота в процентах для дискретных данных. Для проверки нулевой гипотезы мы использовали парный t-критерий для вычисления среднего значения различий между парными наблюдениями. Статистическая значимость была определена при  $p < 0,05$ ,  $< 0,005$ .

**Объекты исследования:** пациенты с симптомами ларингофарингеального рефлюкса, пациенты с гастроэзофагеальным рефлюксом, и пациенты без симптомов ларингофарингеального рефлюкса.

**Предмет исследования:** показатели опросника рефлюксных симптомов, оценка слизистой гортани по шкале рефлюксных признаков, pH среды гортаноглотки и акустического анализа голоса.

**Критерии для включения.** Информированное согласие пациента

Возраст: от 18 до 74 года.

Без тяжелых соматических заболеваний.

Пациенты с жалобами на першение в горле, покашливание, чувство жжения в горле, кашель, частые боли в горле, затруднение глотания, ком в горле, чувство инородного тела в горле, изменение голоса, изжога и отрыжка.

Диагноз: Хронический фарингит.

Хронический ларингит.

**Критерии для исключения.**

Несогласие на участие в научном исследовании.

Возраст: моложе 18 лет.

Тяжелые соматические заболеваний, установленные органические поражения ЖКТ и ЛОР органов

Пациенты с легочной патологией.

Пациенты с аллергическими проявлениями (сезонный поллиноз, бронхиальная астма и т.д.)

С диагнозом: Острые респираторные заболевания

Пациенты с общими неврологическими нарушениями

**Этапы исследования:** для выполнения поставленных задач диссертационной работы, выполнение работы было разделено на несколько этапов:

**1. Валидизация инструментов исследования:** Для проведения валидизации опросника ИРС с оригинального американского английского был переведен и адаптирован на казахский язык согласно стандартным процедурам после

получения письменного согласия от авторов. Для оценки надежности окончательная версия Кз-ИРС оценивалась дважды (день 0 и день 14) для участников без симптомов ЛФР и с симптомами ЛФР (день 0 и день 14). Были вычислены надежность, валидность и внутренняя согласованность тестирования–повторного тестирования.

Это исследование было одобрено Локальным Этическим комитетом Казахского медицинского Университет непрерывного образования (идентификационный номер: 14-2020) и Локальным Этическим комитетом Казахского национального медицинского университета (КазНМУ) имени С.Д. Асфендиярова (Идентификатор исследования: 1399). Также протокол исследования зарегистрирован в ClinicalTrials.gov. Регистрация протокола и Система результатов (Идентификатор исследования: NCT05296655).

Для проведения исследования была использован опросник ИРС в оригинальной версии, после получения письменного согласия от авторов (Belafsky et al., 2001) и переведен на казахский язык пятью специалистами носителями казахского языка в области оториноларингологии, с минимальным пятилетним стажем работы. Переведенный вариант опросника авторами исследования был объединен в единую версию, который позже был переведен переводчиками обратно на английский язык, которые не знали оригинальную английскую версию опросника. Переведенная версия задания была дополнительно оценена на соответствие, адекватность, точность и двусмысленность и сведена в единую версию профессором, владеющим казахским языком. Исследователем было подтверждено, что последняя версия анкеты чувствительна к социальным и культурным нормам казахского языка. Утвержденная форма казахского варианта опросника ИРС прошла экспериментальное тестирование на 10 человек с ЛФР и без симптомов ЛФР. Все участники сообщили, что они понимают казахский вариант ИРС и заполнили анкету. Согласно проведенным процедурам, окончательная версия ИРС на казахском языке была готова использованию на участниках. Было решено отныне именовать окончательный вариант ИРС на казахском языке, как ИРС-кз (Таблица 1)

Таблица 1 - Казахская версия Индекса рефлюксных симптомов (ИРС-кз)

<b>Соңғы айда сіз осы симптомдардың қайсысын өзіңізде байқадыңыз? Тиісті санды белгілеңіз?</b>	<b>0 – симптомдар жоқ 5 - қатты</b>
1. Қарлығу немесе басқа да дауыстың бұзылуы	0 1 2 3 4 5
2. Тамақтың «жыбырлауы»	0 1 2 3 4 5
3. Артық шырышты немесе шырыштың жұтқыншаққа ағуын сезіну	0 1 2 3 4 5
4. Тамақты, сұйықтықтарды немесе дәрілерді жұту қиындықтары	0 1 2 3 4 5

5. Тамақ ішкеннен кейін немесе арқаға жатқаннан кейін жөтелдің пайда болуы	0 1 2 3 4 5
6. Ентігу немесе тыныс алудың қиындауы	0 1 2 3 4 5
7. Жөтел (күшейетін, тітіркендіргіш)	0 1 2 3 4 5
8. Алқымдағы кедергінің бар екенін сезіну, “қысылған алқым” сезімі	0 1 2 3 4 5
9. Қыжыл, кеудедегі ауырсыну, диспепсия, қышқыл дәм	0 1 2 3 4 5
Барлығы:	

### **Участники**

В первом этапе исследования с февраль с 2020 г. по февраль 2021 г., приняло участие 248 участников, из них 124 бессимптомных контрольных субъекта и 124 пациенты с симптомами ЛФР были набраны из амбулаторного приема врача-оториноларинголога специализированного медицинского центра.

Участники 1 группы сообщили об отсутствии жалоб на охриплость голоса, кашель, изжогу, ощущение комка и другие симптомы, связанные с ЛФР и ранее, не имели хронические заболевания связанное рефлюксом желудка.

II группе ЛФР был подтвержден с помощью опросника ИРС-кз, также было проведено ларингоскопическое исследование с использованием ригидной 90-градусной микроскопии, видеостробоскопия и оценка состояния гортани по ШРП. ШРП оценивали два оториноларинголога, которые отдельно проводили оценку ШРП. Оценивали ШРП консенсусом, в основном были согласны друг с другом. Мониторинг суточной рН не проводился из-за отсутствия данного средства.

Ведение анкеты и сбор данных. Все участники были носителями казахского языка, у которых слуховые данные в пределах нормы и хорошо понимают разговорный язык. Перед тем как заполнить ИРС-кз, участникам объясняли цель исследования и просили заполнить и подписать информированное согласие.

Участникам было предложено самостоятельно ответить на анкету, в единичных случаях при затруднении в ответах на вопросы и оценкой, исследователями были проведены пояснение, на ответ анкетирования ушло около 3-7 минут. Нужно отметить что участники, особенно с симптомами ЛФР после заполнения отмечали больше жалоб, чем при сборе жалоб, таким образом выявляли пациентов с ЛФР и проводилось корректировка лечения.

Для оценки тест-ретестовой надежности было предложено участникам обеих групп повторно заполнить анкету в течение 14 дней. Этот временной интервал был предусмотрен для того, чтобы предотвратить смещение памяти, также обеспечить сопоставимость между обоими тестами. И участники, и интервьюер не имели доступа к результатам первого опросника ИРС-кз, во время повторного заполнения, чтобы предотвратить запоминание предвзятость. Пациентов контрольной группы попросили временно не проходить какое-либо

лечение до второго тестирования, чтоб обеспечить сопоставимость между обоими измерения.

## 2. Проведение когортного исследования по изучению методов диагностики ЛФР на амбулаторном приеме врача-оториноларинголога:

### Клиническая характеристика обследуемых больных, определение выборки.

1. **Количество участников.** Наименьшее количество участников на основе расчета приблизительного размера выборки: 384, что составляет около 95% уровень достоверности. (Расчет указан в Таблице 2).

Таблица 2 - Размер выборки для частоты в популяции

Численность населения (для конечного поправочного коэффициента населения) ( N ): 1000000	
Предполагаемый% частоты фактора исхода в популяции ( p ):	50% + / -
Доверительные пределы как % от 100 (абсолютный +/-%) ( d ):	5%
Дизайн эффект (для кластера surveys- Deff):	1
Размер выборки ( n ) для различных уровней достоверности	
уверенность Уровень (%)	Размер образца
80%	165
90%	271
95%	384
97%	471
99%	664
99,9%	1082
99,99%	1512
Уравнение Размер выборки $n = [DEFF * Np (1-p)] / [(d^2 / Z^2 1- \alpha / 2 * (N-1) + p * (1-p)]$	
Результаты из OpenEpi, Версия 3, калькулятор с открытым исходным кодом - SSPropor	

Во втором этапе исследования приняли участие 384 пациента, проводилось в период с февраля 2021 по сентябрь 2022 года. Локальный Этический комитет КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова одобрил это исследование (Идентификатор исследования: 1399). Более того, исследование было зарегистрировано в Реестре клинических испытаний ClinicalTrials.gov (идентификатор исследования: NCT04771221).

### Выборка:

В основную группу входят:

1) Индивидуальные регистрационные карты анализируемых больных с жалобами на першение в горле, покашливание, чувство жжения в горле, кашель, частые боли в горле, затруднение глотания, ком в горле, чувство инородного тела в горле, изменение голоса, изжога, отрыжка.

В контрольную группу входят:

- 1) Индивидуальные регистрационные карты анализируемых больных с раннее установленным диагнозом ГЭРБ
- 2) Индивидуальные регистрационные карты анализируемых пациентов не имеющих вышеперечисленные жалобы.

Анкеты ИРС были заполнены пациентами и врачами совместно (Таблица №1,3). Оценка опросника ИРС может варьироваться от 0 (без проблем) до 5 (серьезные проблемы), при этом максимальный общий балл равен 45.

У пациентов с ЛФР и ГЭРБ состояние гортани оценивали по ШРП (Таблица №4) с помощью жесткой видеоларингостробоскопии диаметром 5,0 мм, углом обзора 90° и рабочей длиной 158 мм ЛОР-комбайна (Heinemann, Xion, Германия). Было подтверждено, что не было никаких дополнительных особенностей гортани, таких как узелки, полипы и дисплазия, которые могли бы вызвать изменение голоса. Существовал диапазон оценок ШРП от 0 (нормальная гортань) до 26 (патология гортани). Белафски и соавторы первоначально разработали вопросники ШРП и ИРС. Пациенты без симптомов ЛФР не были обследованы с помощью ларингоскопии из-за отсутствия у них жалоб. У пациентов с показателем ИРС > 13 и показателем ШРП > 7 было подозрение на ЛФР.

Мониторинг суточного рН не проводился из-за отсутствия этого оборудования. Вместо этого у всех участников измеряли рН гипофарингеальной слизи с помощью рН-полосок натошак или через 2 часа после еды.

Таблица 3 - Опросник «Индекс рефлюксных симптомов» перевод с оригинальной версии.

В течение последнего месяца, насколько следующие проблемы Вас беспокоили?	0 - нет проблем, 5 - серьезные
1. Осиплость или другие проблемы с голосом	0 1 2 3 4 5
2. Чувство першения в горле	0 1 2 3 4 5
3. Чрезмерное отхаркивание слизи или затекание из носа	0 1 2 3 4 5
4. Затруднения при глотании пищи, жидкости или таблеток	0 1 2 3 4 5
5. Кашель после еды или после перехода в горизонтальное положение	0 1 2 3 4 5
6. Затруднения дыхания или эпизоды удушья	0 1 2 3 4 5
7. Мучительный или надсадный кашель	0 1 2 3 4 5
8. Ощущение чего-то липкого в горле или комка в горле	0 1 2 3 4 5
9. Изжога, боль в груди, кислая отрыжка	0 1 2 3 4 5
Всего (баллы)	

Таблица 4 - Шкала рефлюксных признаков.

Ларингоскопические признаки	Наличие/выраженность признака в баллах
Подгортанный отек	0 (нет), 2 (есть)
Вентрикулярная облитерация	0 (нет), 2 (частичная), 4 (полная)
Эритема/гиперемия (диффузная)	0 (нет), 2 (локальная), 4 (диффузная)
Отек голосовых связок	0 (нет), 1 (легкий), 2 (умеренный), 3 (тяжелый), 4 (полипоидный)
Диффузный отек гортани	0 (нет), 1 (легкая), 2 (умеренная), 3 (тяжелая), 4 (обструктивная)
Гипертрофия задней комиссуры	0 (нет), 1 (легкая), 2 (умеренная), 3 (тяжелая), 4 (обструктивная)
Гранулемы или грануляции	0 (нет), 2 (есть)
Утолщение эндоларингеальной слизистой	0 (нет), 2 (есть)
Всего (баллы)	

Пациенты с ЛФР с голосовыми профессиями и нарушениями голоса были проанализированы с использованием программы LingWAVES для акустического анализа голоса. Измеритель уровня звука (шумомер) - это устройство, которое измеряет уровень звука динамиков и содержит программное обеспечение, работающее на компьютерах под управлением Windows, которое занимается оценкой голоса и речевых оборотов, стандартизированное записывающее оборудование, USB-разъем и предварительно откалиброванные измерения уровня звука. Чтобы обеспечить успешное проведение процедуры, в помещении должно быть тихо и без дополнительного шума. Программные приложения получают данные о микрофоне и уровне звука от оборудования в режиме реального времени. Что касается вокального диапазона записи профиля, LingWAVES следует рекомендациям Союза европейских фонiatров (звуковой микрофон расположен на расстоянии 30 см от рта участника). В Союзе европейских фонiatров LingWAVES является одобренным медицинским продуктом (Vertigan et al., 2017).

### **3. Алгоритм диагностики ларингофарингеального рефлюкса на амбулаторном приеме врача-оториноларинголога.**

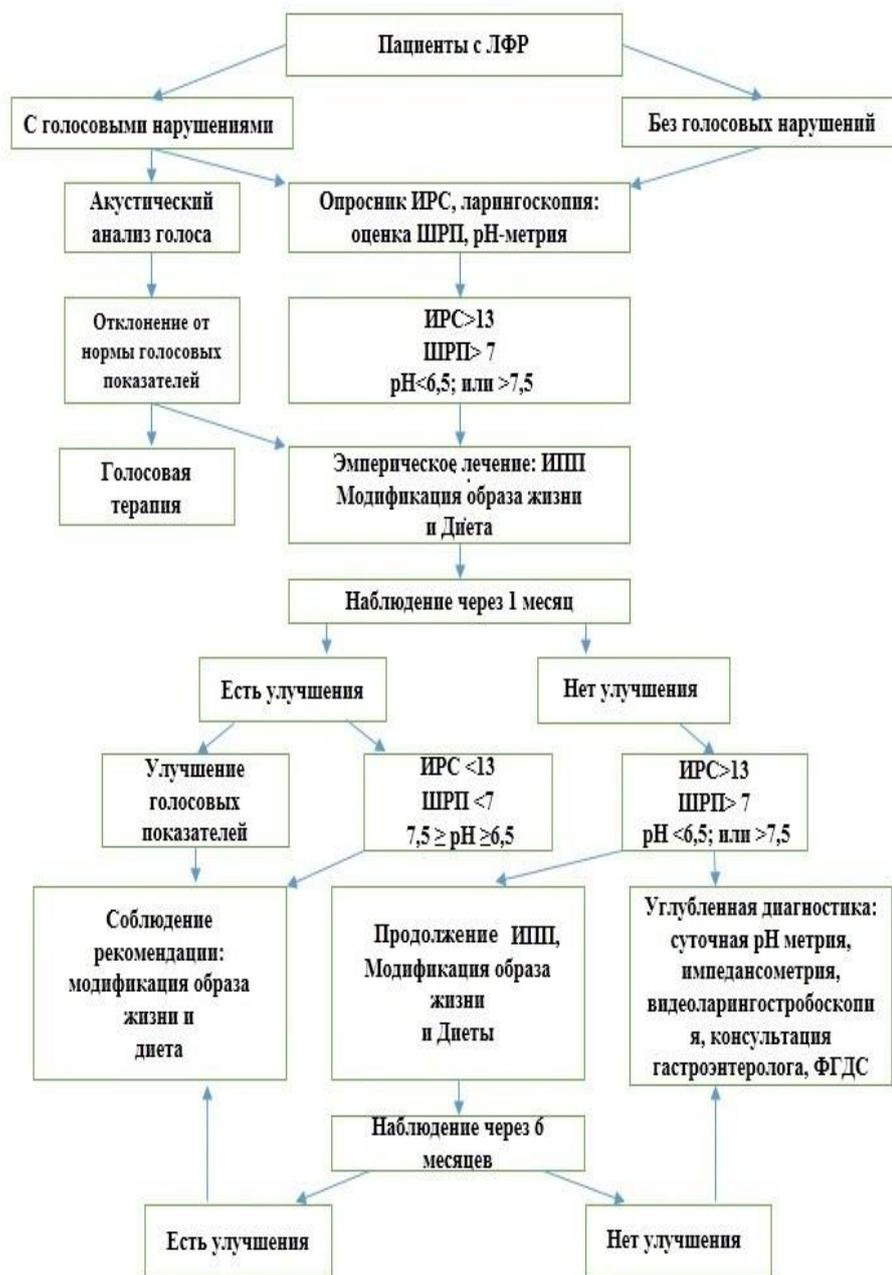


Рисунок 1 - Предлагаемый алгоритм диагностики ЛФР.

Сокращения: ИРС = индекс рефлюксных симптомов; ШРП = шкала рефлюксных признаков; ИПП = ингибитор протонной помпы; ЭГД = эзогастродуоденоскопия.

Пациентам с ЛФР или ГЭРБ назначали ИПП в дозе 20 мг два раза в день, давали рекомендации по образу жизни и питанию в течение месяца, а также рекомендовали голосовую терапию пациентам с нарушениями голоса после ремиссии. Вышеуказанные показатели были повторно оценены через месяц, и при отсутствии клинического улучшения, терапевтические рекомендации были продлены до 6 месяцев, как показано на рисунке (рисунок 1). Если никакого

эффекта достигнуто не было, рассматриваются дополнительные исследования и консультации со специалистами.

Эффективность методов диагностики определялась по следующим критериям:

- Отсутствие вышеуказанных жалоб или уменьшение симптомов
- Положительный эффект после лечения
- Улучшение состояния слизистой гортани
- Контрольная рН-метрия после проведенного лечения и соблюдения рекомендаций
- Улучшение показателей акустического анализа голоса после проведенного лечения и соблюдения рекомендаций.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) наблюдаются высокие значения индекса рефлюксных симптомов и шкалы рефлюксных признаков в раннем периоде после установления диагноза.
2. Своевременная диагностика и раннее лечение способствуют улучшению состояния пациентов, снижению значений индекса рефлюксных симптомов и шкалы рефлюксных признаков, а также улучшению показателей акустического анализа голоса и показателей рН среды гортаноглотки.
3. Для улучшения предоставления первичной медицинской помощи в системе здравоохранения, основываясь на полученных данных, необходимо осуществить трансформацию этапов диагностики, включающих участие врача общей практики, терапевта и врачей-оториноларингологов в своевременную диагностику внепищеводных проявлений ГЭРБ.
4. Использование опросника индекса рефлюксных симптомов и шкалы рефлюксных признаков повышает выявляемость симптомов ларингофарингеального рефлюкса и оценке изменения при ларингоскопии.
5. Разработанный алгоритм диагностики ларингофарингеального рефлюкса позволяет осуществлять раннюю диагностику данного состояния и результаты, полученные с использованием опросника индекса рефлюксных симптомов, шкалы рефлюксных признаков, акустического анализа голоса и измерения рН среды гортаноглотки, имеют важное значение для определения дальнейшей тактики ведения пациентов и предотвращению возможных клинических осложнений, связанных с данной патологией.

**Научная новизна исследования определяется следующими положениями:**

1. Впервые в Казахстане использован международный опросник индекса рефлюксных признаков, адаптированный и валидизированный на казахском языке, шкала рефлюксных признаков и акустический анализ голоса для ранней диагностики ларингофарингеального рефлюкса на амбулаторном приеме оториноларинголога, для предотвращения осложнений, связанных с данной патологией. (авторское право РК №32043 от 26.01.2023 года).
2. Результаты когортного исследования показали, что у пациентов с ЛФР и ГЭРБ до лечения показатели опросника индекса рефлюксных симптомов выше 13 и

шкалы рефлюксных признаков были выше 7, средняя разница в рН после лечения по сравнению с рН до лечения составила  $1,14 \pm 0,50$  (95% ДИ (1,06-1,22))  $p < 0.001$ , а в группе ГЭРБ средняя разница в рН после лечения по сравнению с рН до лечения составила  $1,13 \pm 0,63$  (95% ДИ (1,01-1,27))  $p < 0.001$ .

3. Полученные результаты позволили определить значимые показатели патологических изменений при эндоскопии гортани с оценкой шкалы рефлюксных признаков из 8-ми 4, и симптомы опросника индекса рефлюксных симптомов из 9-ти 4.

4. Результаты когортного исследования показали, что у пациентов с ЛФР голосовых профессий показатели акустического анализа голоса статистически значимые различия ( $*p < 0.05$ ) определены по следующим показателям акустического анализа голоса: оптимальный шиммер (95 ДИ (11.04; 13.02)), сильный шиммер (95 ДИ (11.86; 14.95)), громкий шиммер (95 ДИ (-18.86; -7.25)), оптимальный джиттер (95 ДИ (-1.53; -1.08)), громкий джиттер (95 ДИ (-5.45; -3.26)), ИТД (95 ДИ (-1.96; -1.23)) и покрытие профиля нормы (95 ДИ (-14.45; -11.45)). ( $p < 0.05$ ), что позволило объективизировать диагностику на ранней стадии при амбулаторном обследовании.

#### **Теоретическая значимость результатов исследования**

Полученные результаты диссертационного исследования имеют важное значение для развития теоретических и методологических основ по изучению симптомов ЛФР, характерных изменений ларингоскопии и показателей рН среды гортаноглотки в норме и патологии. В ходе исследования были получены новые данные и научные результаты о параметрах акустического анализа голоса у пациентов голосовых профессий с ЛФР. Полученные результаты могут стимулировать проведение дополнительных исследований, направленных на расширение и углубление понимания ларингофарингеального рефлюкса: развитие новых методов ранней диагностики ларингофарингеального рефлюкса в амбулаторных и стационарных условиях.

#### **Практическая ценность результатов исследования:**

1. Внедрение новых методов ранней диагностики ЛФР на амбулаторном приеме врача-оториноларинголога даёт возможность определить причины многих хронических ЛОР заболеваний. Позволит на раннем этапе выявить осложнения, не только ЛОР патологии, но и гастроэнтерологических заболеваний, при отсутствии явных жалоб со стороны пациентов.

2. Использование методов ранней диагностики ЛФР позволяет выявить при первичном обращении к врачу-оториноларингологу, что сокращает объём и время исследования у специалистов других профилей (гастроэнтеролога, ФГДС, эндокринолога, терапевта и т.д), облегчая маршрут пациента.

3. Материалы из диссертационной работы могут быть использованы в учебных программах и обучении специалистов по оториноларингологии, гастроэнтерологии, фониатрии и медицинской науке, способствуя расширению их знаний и практических навыков в смежных медицинских областях.

4. Внедрение нового метода диагностики и своевременное лечение сократит сроки нетрудоспособности, окажет существенную роль в профилактике

осложнений, в том числе являющихся факультативными при онкологической патологии (С-г гортани).

**Личный вклад автора.** Представленная работа является авторским трудом Нукусбековой Гульнур Исбасаровны, где ею самостоятельно спланированы все этапы исследования, дизайн, а также проведен тщательный литературный анализ. Автором проведена подготовка к исследованию, сбор данных, анализ данных, оформление. В результате работы автором проведена валидизация опросника ИРС на казахском языке и разработан метод диагностики ларингофарингеального рефлюкса в амбулаторном приеме, что подтверждается охранным документом (Свидетельство, которое подтверждает внесение информации в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, №32043 от 26.01.2023 года «Метод диагностики ларингофарингеального рефлюкса для предотвращения осложнений»). Предложенный метод диагностики ларингофарингеального рефлюкса и алгоритм работы внедрен в клиническую деятельность специализированной клиники ГКП на ПХВ «Городская Больница №5» города Алматы и ТОО «ЛОР центр V-ent» (Акт внедрения «Метода диагностики ларингофарингеального рефлюкса для предотвращения осложнений»).

#### **Выводы:**

1. Разработанный опросник казахской версии ИРС имеет сильную внутреннюю согласованность, высокую надежность повторного тестирования и оптимальную клиническую достоверность. Анализ внутренней согласованности показал результат альфа Кронбаха 0,94, что показывает замечательное измерение внутренней согласованности. ИРС-кз можно использовать для диагностики и оценки эффективности лечения, как оториноларингологами, так и специалистами первичной медико-санитарной помощи.

2. Разработанный алгоритм диагностики ларингофарингеального рефлюкса дает возможность своевременно проводить диагностику, сократить ненужные дорогостоящие обследования и дополнительные консультации специалистов.

3. Своевременное начало лечения, объяснение важности модификации образа жизни пациентам предотвращает развитие возможных осложнений, которыми могут оказаться ряд онкологических и других заболеваний органов головы и шеи, предотвращает проведение хирургических вмешательств.

4. Определены статистически значимые различия (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.005$ ) между группами с ЛФР и ГЭРБ были по следующим показателям ИРС: кашель после еды или в положении лежа, разница -0,53 (95 доверительный интервал (ДИ) (-0,90; -0,16)); одышка или затрудненное дыхание, разница -1,15 (95 ДИ (-1,31; -0,08)); кашель, разница -0,45 (95 ДИ (-0,81; -0,10)); и изжога, боль в груди разн. 1,52 (95 ДИ 1,06; 1,99)).

5. Определены статистически значимые различия (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.005$ ) между группами с ЛФР и ГЭРБ были по следующим показателям ШРП: разница в облитерации желудочков 1,10 (1,07; 1,25)); разница в диффузном отеке гортани -0,27 (95 ДИ (-0,44; -0,09)); разница в гипертрофии задней спайки 0,27 (95 ДИ (0,13; 0,40)); и разница в грануляции -0,19 (95 ДИ (-0,35; -0,03)).

6. Определены статистически значимые различия ( $*p < 0.05$ ) после проведенного лечения по следующим показателям акустического анализа голоса: оптимальный шиммер (95 ДИ (11.04; 13.02)), сильный шиммер (95 ДИ (11.86; 14.95)), громкий шиммер (95 ДИ (-18.86; -7.25)), оптимальный джиттер (95 ДИ (-1.53; -1.08)), громкий джиттер (95 ДИ (-5.45; -3.26)), ИТД (95 ДИ (-1.96; -1.23)) и покрытие профиля нормы (95 ДИ (-14.45; -11.45)), что позволило объективизировать полученные результаты диагностических исследований.

### **Апробация диссертации**

Основные результаты диссертации были представлены и обсуждены на научно-практических семинарах и заседаниях кафедры Оториноларингологии в рамках университетов КазНМУ и КазМУНО.

Результаты исследования были представлены в виде устных докладов на научных конференциях и симпозиумах, посвященных соответствующей области исследования:

- международной научно-практической конференции молодых ученых «Апсатаровские чтения: «Новые векторы в науке 21 века: вопросы, гипотезы, ответы», АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», (Алматы, 2020 – 15 мая);

- международной конференции - Голос во всех аспектах «VOICEISTANBUL 2022» (Стамбул, 2022 – 14-17 апреля);

- 1-м международном конгрессе Азербайджанского Общества оториноларингологов (AOS) и Ассоциация ORL HNS Центральной и Западной Азии (CASOS) (Баку. 2022 – 2-3 сентября);

- международном форуме оториноларингологов. НАО «Медицинский Университет Астана» (Актау, 2022 – 28-30 сентября);

- 30-м международном конгрессе Европейского Союза фониатров (Анталья, 2023 – 27-30 апреля);

- республиканском форуме «Актуальные вопросы оториноларингологии» совместно с 2-м международным конгрессом CASOS (Алматы, 2023 – 16-18 июня);

- научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня: научное наследие академика М.А. Алиева» (Алматы, 2023 – 19-20 июня).

### **Публикации по теме диссертации**

Результаты диссертационного исследования были опубликованы в 12 печатных работах научного характера, из них:

- 1 научная публикация в журнале «Journal of Voice», индексируемого базой данных Scopus. CitesScore 2,9, процентиль-65%, Q2 «Reflux Symptom Index: Translation to the Kazakh Language and Validation»;

- в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК (КОКСОН МОН РК), (3 статьи);

- в программах 7 республиканских и международных научно-практических конференций;

- охраняемое авторское право, свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, №32043 от 26 января 2023 года.

Название объекта: Метод диагностики ларингофарингеального рефлюкса для предотвращения осложнений (Приложения Д, Е);

– акт внедрения «Метода диагностики ларингофарингеального рефлюкса для предотвращения осложнений» 2023год. в клиническую работу ГКП на ПХВ «Городская Больница №5» и ТОО «ЛОР центр V-ent».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с установленными правилами и включает следующие разделы: нормативные ссылки, определения, список сокращений и обозначений, введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты проведенных исследований, заключение с выводами, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 173 источников. Диссертация состоит из 108 страниц компьютерного текста и оформлена в соответствии с требованиями стандартов. В работе содержится 13 таблиц и 21 изображений, которые наглядно представляют результаты исследования.