

## **ВІДЗИВ**

Офіційного опонента, доктора медичних наук професора Гарюка Григорія Івановича

на дисертаційну роботу Гринь Наталії Вікторівни на тему  
**«Клініко – лабораторна оцінка ефективності комплексного лікування хворих на рак гортаноглотки із застосуванням аргінінвмісних препаратів та метода ентеросорбції»**, яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – «оториноларингологія»

### **Актуальність теми дисертації та її зв'язок з планами НДР.**

Злоякісні новоутворення гортаноглотки є частими локалізаціями серед органів голови та шиї. Важливим фактором, що впливає на високу частоту випадків у популяції, є безсимптомний перебіг хвороби у зв'язку з чим хворі звертаються до спеціалізованих установ з уже поширеним пухлинним процесом. Залишаються незадовільними і віддалені результати лікування таких пацієнтів, оскільки 5-річна виживаність при III стадії захворювання не перевищує 50%, а при IV – 30%. – Одним з основних методів лікування при раку гортаноглотки призначено хіміотерапію. Токсичність хіміотерапії – основна проблема у лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями, тому що істотно погіршує якість життя, призводить до зменшення лікувальної дози хіміопрепаратів, збільшення інтервалів між циклами та припинення протипухлинної терапії взагалі.

Виходячи з вище наведеного дисертаційна робота Гринь Н.В. присвячена актуальній проблемі клінічної онкології та онкоотоларингології – **покращенню якості життя** хворих зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки, які проходять хіміотерапевтичне лікування за схемою TP шляхом профілактики гастроінтестинальної та гематологічної токсичності, що, безумовно, має наукове та практичне значення.

Дисертація є складовою частиною науково-дослідних тем лабораторій біохімії та імунології ДУ «Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»: «Розробити та вдосконалити методи комплексної оцінки структурно-ушкоджених білків при новоутвореннях верхніх дихальних шляхів, визначення їх впливу та патофізіологічної ролі в перебігу захворювання» (№ ДР 0113U007708, 2014 – 2016 рр)

### **Обґрунтованість основних положень і висновків, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Гринь Наталії Вікторівни виконана на високому науково-методичному рівні. Основні положення дисертаційної роботи обґрунтовані і базуються на сучасному методологічному підході та повністю витікають із фактичного матеріалу. Дослідження виконано в експерименті на щурах лінії Wistar. У сироватці крові визначали рівень циркулюючих

імунних комплексів загального плану із застосуванням поліетіленгліколю, а також досліджували масу тимуса, кількість лейкоцитів у крові, відсоток лімфоцитів за рекомендацією М.Б. Самбур ( М.Б.Самбур, 1994). Клінічна частина досліджень виконана на достатньому клінічному матеріалі – проаналізовано дані 66 хворих на рак гортаноглотки. В роботі використана низка сучасних методів обстеження , інформативних згідно поставленим завданням . Результати обчислені адекватно підібраними методами математичної статистики. Висновки та рекомендації є логічним завершенням проведених досліджень, повністю ґрунтуються на фактичному матеріалі дисертаційної роботи.

### **Достовірність і новизна отриманих результатів.**

Отримано сучасні наукові дані щодо профілактики розвитку гастроінтестинальної, гематологічної токсичності та імуносупресивної дії хіміотерапії хворих на рак гортаноглотки. Доведено ефективність комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та методу ентеросорбції для корекції порушень та побічних явищ при лікуванні хворих на рак гортаноглотки. Поглиблено діагностично-прогностичне значення таких компонентів гемостатичної системи, як тромбінподібна активність, трипсінподібна активність та  $\alpha_2$ макроглобулін, зниження яких свідчило про ефективність проведеного лікування. З високою вірогідністю доведено здатність препаратів аргініну істотно зменшувати токсичні ефекти під час консервативного лікування хворих на рак гортані за рахунок гепатопротекторної дії та покращення стану протипухлинного імунітету.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

Робота спрямована на впровадження більш ефективних методів детоксикації у пацієнтів зі злоякісними пухлинами гортаноглотки. Для покращення результатів консервативної терапії хворих на рак гортаноглотки доцільно визначати тромбінподібну активність, трипсінподібну активність та  $\alpha_2$ макроглобулін як діагностично – прогностичних маркерів перебігу захворювання. Доцільно включення у алгоритм супортивної терапії аргінінвмісних препаратів та ентеросорбентів, які дозволяють зберегти функціональну здатність природних кіллерних клітин крові, попереджує зниження числа лейкоцитів, кількості Т-лімфоцитів CD3 та підвищують фагоцитарну активність після неоадьювантної хіміотерапії.

Застосування в медичній практиці розробленої комплексної схеми супортивної терапії із введенням аргінінвмісних препаратів та сорбенту, що має гепатопротекторну дію та імуномодельючий ефект, дасть можливість покращити результати лікування та якість життя у хворих зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки. Такий алгоритм дозволить проводити неоадьювантну хіміотерапію без редукації доз цитостатичних препаратів, максимально зберігаючи адекватну якість життя кожного пацієнта.

## **Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях та авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких 7 статей у спеціалізованих фахових виданнях, у тому числі 1 в іноземному виданні, 1 патент на корисну модель та 6 тез доповідей на з'їздах, симпозиумах та наукових конференціях.

Матеріали, розкриті в наукових публікаціях, відповідають змісту дисертаційної роботи. Особистий вклад дисертанта полягав в підборі пацієнтів, їх обстеженні, аналізі і обробці отриманих даних та написанні тексту. Висновки та практичні рекомендації представленої наукової праці є конкретними, витікають із результатів роботи та відповідають всім поставленим завданням. Зміст автореферату повністю відповідає основним положенням дисертації.

## **Структура і загальна характеристика роботи.**

Дисертаційна робота написана грамотно-українською мовою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку 250 використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 150 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 31 таблицею та 12 рисунками.

**Вступ** написаний відповідно до вимог Державної атестаційної комісії. У вступі автор обґрунтовує актуальність досліджуваної проблеми, розглядає описані в літературі дані про розповсюдженість ПРГШ, ефективність сучасного протипухлинного медикаментозного лікування та можливі напрямки її підвищення з урахуванням сучасної бази знань у галузі клінічної біохімії та імунології пухлинного росту, що невпинно поповнюється. На основі актуальності проблеми, новизни та практичного значення в цьому розділі сформульована мета та задачі роботи. Вступ написаний лаконічно, містить необхідну інформацію, істотних зауважень не має.

**Розділ 1** – «Огляд літератури» присвячений етіології та патогенезу раку гортаноглотки, функції та метаболізму аргініну в нормі та при онкологічних захворюваннях, участі протеолітичних ферментів та їх інгібіторів у процесі росту злоякісних пухлин. Розділ написаний послідовно, розкриває еволюцію оцінки значущості прогностичних критеріїв для хворих на рак гортаноглотки.

**Розділ 2** даної дисертаційної роботи традиційно висвітлює «Матеріали та методи дослідження», де автор приводить характеристику включених в дослідження пацієнтів, описує методи дослідження, перелічує застосовані ним методи математичного та статистичного аналізу отриманих результатів. Розділ складається з 6 підрозділів, у яких висвітлено загальну методологію роботи, експериментальну частину (*in vivo* та *in vitro*), клінічні дослідження (лікування, проспективне спостереження та оцінку якості життя) та методи

статистичної обробки даних. Розділ написаний на високому методичному рівні, по матеріалах розділу зауважень немає.

**Розділ 3** «Результати та обговорення» складається з 7 підрозділів.

Підрозділ 3.1 «Експериментальне обґрунтування корекції імунітету засобами еферентної терапії на моделі хімічного імунодефіциту за умов *in vivo*» присвячений експерименту, що дозволив визначити терапевтичну ефективність супортивної терапії, її вплив на збереження функціональної активності факторів протипухлинного імунітету. Отримана різниця між показниками 4 груп є достовірною ( $p < 0,05$ ). У підрозділі є незначні текстові похибки, але в цілому підрозділ написаний детально та містить всю необхідну інформацію щодо включених до дослідження хворих. На погляд рецензента, назва підрозділу вужча за його зміст, але цей факт не впливає на цінність поданої інформації.

У підрозділі 3.2 «Оцінка імунологічного статусу хворих на ПРГГ» вступ можна скоротити. Дослідження дисертанта підтверджують висновки світової літератури щодо необхідності адекватної корекції факторів протипухлинного захисту. Алгоритм супортивної терапії із застосуванням аргінівмісних препаратів та ентеросорбентів дозволив скоригувати негативний вплив хіміотерапії на показники імунітету шляхом проведення імунокорекції з одночасним використанням гепатопротекторів.

Зауваження: в таблиці 3.1. не вказана достовірність  $p$ - статистично значима різниця. В цілому, підрозділ викладено стисло та логічно, більше зауважень не містить.

Підрозділ 3.3 «Оцінка гематологічної токсичності лікування хворих на ПРГГ» містить важливі спостереження, які стосуються гематологічних токсичних ефектів хіміотерапевтичного лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами гортаноглотки. Встановлено, що після третього циклу хіміотерапії у основній групі гематологічні показники залишались у межах норми у 55%, а у групі порівняння – у 36% хворих. Анемію було діагностовано у хворих обох груп: відповідно у 12% та 15%. Також було виявлено лейкопенію, як у хворих основної так і групи порівняння: відповідно у 15% та 27%

Виявлені зміни співпадають з результатами світової літератури стосовно токсичного кумулятивного впливу хіміотерапії на показники системи крові. Таким чином, значна варіабельність показників першого та другого циклів хіміотерапії обумовлює необхідність превентивної супровідної терапії, яка дозволяє уникнути ускладнень лікування.

Підрозділ 3.4 «Оцінка гепатотоксичності та нефротоксичності лікування пацієнтів з ПРГГ»

Згідно з табл. 3.12, за два цикли хіміотерапії основні показники печінкових проб змінювались у напрямку покращення після застосування препаратів супровідної терапії. Рівень АЛТ у основній групі підвищувався на 15%, а в групі порівняння – на 23%. Зниження рівня АСТ було виявлено у хворих обох груп: відповідно на 3% та 9%. Показник загального білірубіну у хворих на ПРГГ показав різноспрямовані зміни, зокрема його підвищення у

основній групі на 12% та зниження в групі порівняння на 27% ( $p=0,008^*$ ). Також встановлено, зниження рівня прямого білірубину у пацієнтів обох груп після двох циклів ХТ ( $p=0,006^*$ ).

Дані, що наведені в таблиці 3.16, за два цикли хіміотерапії є демонстрацією основних показників стану нирок, що змінювались у напрямку покращення після застосування препаратів супортивної терапії.

Спираючись на отримані результати, можна стверджувати, що застосування комбінації аргінінвмісного препарату з ентеросорбентом (у основній групі) та кристалоїдних розчинів (у групі порівняння) є ефективними у якості медикаментозної профілактики нефротоксичності після хіміотерапії. В той час для попередження гепатотоксичності на тлі її проведення досліджувана комбінація препаратів продемонструвала кращий результат.

Відомо, що збільшення інтервалів між циклами хіміотерапії негативно впливає на її ефективність. Як видно з таблиці 3.17, загальний відсоток пацієнтів, яким було проведено третій цикл ХТ пізніше, у основній групі становив 6%, а у групі порівняння – 24% ( $p=0,039^*$ ). Кількість пацієнтів, яким було змінено протокол проведення ХТ після другого циклу, у зв'язку з токсичною дією протипухлинного лікування, була достовірно більшою в групі порівняння ( $p=0,024^*$ ).

В цілому слід відзначити, що протекторна дія аргінінвмісного препарату та ентеросорбенту дала змогу зменшити кількість вимушених змін протоколів хіміотерапії, пов'язаних з ураженням печінки.

Підрозділи 3.5 «Стан протеїназно-інгібіторної системи плазми крові у хворих на ПРГГ» містить важливі спостереження дисертанта, які стосуються предиктивних факторів перебігу захворювання.

Автором доведено, що зміни в активності трипсиноподібних протеїназ та альфа-2 макроглобуліну є частиною загальної реакції організму на розвиток неоплазми і можуть бути адекватним предиктивними критеріями прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів з раком гортаноглотки.

Розділ 3.6 «Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на ПРГГ» є найважливішими з точки зору клініциста. Відповідь на лікування згідно з даних табл. 3.19: клінічний регрес пухлини, в основній групі становив 81,8%, а в групі порівняння – у 63,6% хворих ( $p=0,003^*$ ). Повна відповідь виявлена в обох групах – відповідно у 24,2% та 6,1% хворих.

Також були досліджені параметри загальної та безрецидивної виживаності. За період 66 місяців безрецидивна виживаність в основній групі пацієнтів на ПРГГ складає 87%, а у групі порівняння – 72%. Медіана загальної виживаності у хворих на ПРГГ основної групи становить 66, а групи порівняння – 54 місяці, рис.3.11 вірогідність виживаності (HR) за 4-х річний період спостереження підвищується у 2,5 рази ( $p=0,328$ ).

Таким чином, в результаті проведених досліджень отримані об'єктивні кількісні оцінки щодо виживаності хворих на ПРГГ у різні періоди після закінчення хіміотерапії, які свідчать про перевагу процесу лікування із застосуванням аргінінвмісного препарату та ентеросорбції.

Розділі 3.7. «Оцінка якості життя хворих на ПРГГ» викликав найбільший інтерес, практично по кожному показнику, який характеризує якість життя пацієнтів проведене лікування давало позитивний ефект. Показники хворих на ПРГГ основної групи вказують на те, що комплексне лікування із застосуванням аргінінвмісного препарату та ентеросорбенту є більш ефективним у порівнянні з традиційними засобами терапії ускладнень спеціального лікування. Найбільш вірогідним серед трьох використаних у дослідженні показників якості життя є інтегральний показник за опитувальником EORTC-QLQ-H&N35. Використання різних показників якості життя та проведення на кожному етапі лікування комплексного статистичного аналізу дає можливість більш об'єктивно проводити дослідження, робити необхідні висновки.

**Глава аналіз та узагальнення отриманих результатів** є заключною в дисертації Гринь Наталії Вікторівни. В цій главі авторка підводить базу під вивчення якості життя у хворих на ПРГГ на основі здійснення реабілітаційної програми. Також дисертанткою проаналізовані як безпосередні так і віддаленні результати лікування. В результаті досліджень розроблено алгоритм обстеження хворих на плоскоклітинний рак гортаноглотки 2-4 стадій, що дозволило визначити групу хворих, яким призначення хіміотерапевтичного лікування у комплексі із супровідною терапією аргінінвмісними препаратами з ентеросорбентом з більшою вірогідністю приведе до повної регресії та кращих показників виживаності.

**Висновки** дисертації повністю відповідають задачам досліджень, ідентичні з висновками в автофераті, логічно відображають результати досліджень і містять наукову новизну. Практичні рекомендації мають значення для практичної отоларингології.

#### **Зауваження та пропозиції для обговорення:**

Під час рецензування роботи виникли такі зауваження та запитання:

1. При написанні дисертації виявлені деякі стилістичні помилки та невдалі вирази, що неяким чином не впливає на якість, безумовну значущість та практичну цінність наукової роботи.

Питання :

1. Чи була потреба в додаткових препаратах корекції лейкопенії?
2. Чому в якості препарату, що індукує іммуносупресію, ви вибрали циклофосфамід?
3. Чи можливо екстраполювати дану супортивну терапію на онкохворих з іншою локалізацією злоякісних новоутворень верхніх дихальних шляхів?
4. В яких інших закладах охорони здоров'я впроваджено ваші методи протирецедивного лікування плоскоклітинного раку гортаноглотки?

Перелічені зауваження не носять принципового характеру і не знижують наукової та практичної цінності отриманих автором результатів.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Гринь Наталії Вікторівни «КЛІНІКО – ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНОГЛОТКИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АРГІНІНВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА МЕТОДУ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою , виконаною на високому науково-методичному рівні, містить нові дані , щодо оптимізації лікувальної тактики та підвищення ефективності лікування хворих на рак гортаноглотки шляхом зменшення частоти вираженості побічних ефектів протипухлинного лікування за допомогою комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту. За змістом і отриманими результатами робота відповідає вимогам МОН України п.11 « Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а сам автор Гринь Наталія Вікторівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук по спеціальності 14.01.19 – «оториноларингологія».

Заслужений діяч науки і техніки України,  
Завідувач кафедри отоларингології та дитячої отоларингології  
Харківської медичної академії післядипломної освіти  
МОЗ України, доктор медичних наук, професор

Гарюк Г.І.