

ВІДЗИВ

Офіційного опонента, професора кафедри отоларингології Національного медичного Університету імені О. О. Богомольця, доктора медичних наук
Тишко Федора Олексійовича

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» 22.

Охорона здоров'я- 222.Медицина.

Актуальність обраної теми дисертації. Рак гортаноглотки досить поширене захворювання, займає друге місце після гортані по кількості діагностованих пухлин ЛОР – органів (25-30%). Більшість хворих звертаються до спеціалізованих установ вже із задованими пухлинним процесом, оскільки спочатку захворювання нерідко спостерігається без- або малосимптомний перебіг. Невтішними залишаються і віддалені результати лікування таких пацієнтів, оскільки 5-річна виживаність не перевищує 30-50%. Одним з основних методів лікування патології є хіміотерапія. Головним недоліком цієї терапії є її токсичність, що суттєво погіршує якість життя хворих, призводить до зменшення лікувальної дози хіміопрепаратів, збільшення інтервалів між циклами та припинення протипухлинної терапії.

Для попередження ускладнень хіміотерапії суттєва роль відводиться вдосконаленню терапії супроводу. Одним з напрямків профілактики цих ускладнень є прийом аргінінвмісних препаратів, які дієво сприяють детоксикації організму шляхом гепатопротекторних та імуномодулюючих дій. Також ефективним методом профілактики є застосування комплексної схеми супровідної терапії шляхом поєднання аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту, що дозволить покращити ефективність лікування та якість життя онкохворих.

Таким чином, дисертаційна робота Гринь Н.В. присвячена актуальній проблемі клінічної онкології та онкоотоларингології, а саме, покращенню якості життя хворих зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки, які отримують хіміотерапевтичне лікування шляхом профілактики гастроінтестинальної та гематологічної токсичності, що має науков новизну та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана у рамках 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)

Ступінь обґрунтованості й вірогідності положень, висновків і рекомендацій, оформлених у дисертації. Дисертаційне дослідження

здійснювались у три етапи. На першому етапі визначалась можливість корекції імунітету засобами еферентної терапії на моделі хімічного імунodefіциту *in vivo*. На другому етапі проводився відбір хворих на рак гортаноглотки з метою подальшого стаціонарного обстеження та лікування. На третьому етапі проводилось динамічне спостереження та оцінка якості життя хворих.

При виконанні дисертаційної роботи було обстежено 150 хворих на рак гортаноглотки. Усі хворі надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Програма дослідження була схвалена комісією з біоетики ДУ «Інститут оториноларингології ім. О.С. Коломійченка». Ці дослідження мають дизайн проспективно – ретроспективного та нерандомізованого. В дисертаційній роботі використані сучасні методи статистики. Наукові положення, висновки і рекомендації авторки є переконливими, логічними та достовірними.

Наукова новизна, достовірність та теоретичне значення отриманих результатів. В роботі отримані сучасні наукові результати щодо профілактики розвитку гастроінтестинальної, гематологічної токсичності та імуносупресивної дії хіміотерапії хворих на рак гортаноглотки. Авторкою вперше показано ефективність комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та методу ентеросорбції для мінімалізації вищезгаданих порушень та інших негативних наслідків при лікуванні даних хворих. На моделі хімічного імунodefіциту за умов *in vitro* встановлено доцільність відновлення імунітету засобами факторів клітинного та гуморального імунітету, що забезпечують еферентної терапії. Встановлено, що розвиток злякисного процесу в гортаноглотці веде до порушень кількісних та функціональних характеристик, що забезпечують гомеостаз. Дисертантка підтвердила, що імунологічне тестування має бути обов'язковим компонентом діагностичних заходів при обстеженні хворих на рак гортаноглотки. Вперше доведено діагностично-прогностичне значення компонентів гемостатичної системи, а саме, тромбінподібна активність, трипсінподібна активність та α_2 макроглобулін, мінімалізація яких свідчила про ефективність запропонованого лікування. Вперше доведено здатність застосування комплексу аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту для підвищення стану протипухлинного імунітету, покращення результатів лікування, якості життя цих хворих та підвищення вірогідності їх виживання за 4 річний період у 2,5 рази.

Практичне значення результатів дослідження. Авторка наголошує, що імунологічне тестування, згідно запропонованого алгоритму обстеження на рак гортаноглотки має бути обов'язковим компонентом діагностичних заходів при дослідженні даних хворих.

Впровадження в лікувальну практику розробленою авторкою комбінації препаратів терапії супроводу, а саме застосування аргінінвмісних ліків та ентеросорбенту дасть змогу мінімізувати частоту й вираженість гемато-, гепато- і нефротоксичність після курсу хіміотерапії, а також

підвищить вірогідність виживання та покращить якість життя хворих на рак гортаноглотки.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях та авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 7 статей у наукових фахових виданнях України, 1 в іноземному виданні, у тому числі 1 патент на корисну модель та 6 тез доповідей на з'їздах, симпозіумах та наукових конференціях.

Результати дослідження розкриті в наукових публікаціях, повністю висвітлюють зміст дисертаційної роботи. Особистий вклад дисертантки полягає у підборі хворів, їх обстеженні, аналізі і обробці отриманих даних та написанні тексту. Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів роботи, відповідають всім поставленим завданням, і є переконливими.

Оформлення дисертації та її структура. Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу: матеріалів та методів дослідження, розділу: результати і обговорення, розділу: аналізу і узагальнення отриманих результатів та практичних рекомендацій, висновків, списку використаних літературних джерел, який містить 250 найменування. Дисертація викладена на 150 сторінці машинописного тексту, ілюстрована 31 таблицями з додатками та 12 рисунками.

Вступ написаний відповідно до вимог Державної атестаційної комісії, де авторка обґрунтовує актуальність досліджуваної проблеми, розглядає стан сучасного хіміотерапевтичного лікування онкологічних хворих. Вступ містить необхідну інформацію, написаний грамотно, за виключенням деяких стилістичних огріхів. В цьому розділі сформульована мета й завдання дослідження.

У огляді літератури(перший розділ) авторка розглядає сучасні знання щодо етіології та патогенезу раку гортаноглотки, метаболізм та фармакологічну дію аргініну в організмі здорової людини та при онкологічних процесах, роль протеолітичних ферментів та їх інгібіторів у канцерогенезі. Розділ написаний грамотно мовою, висвітлює значущість прогностичних критеріїв для хворих на рак гортаноглотки. На наш погляд, істотних зауважень до тексту розділу немає.

У другому розділі надана характеристика об'єкту та методам дослідження, що використала дисертантка. В тексті висвітлена характеристика хворих, які включені в дослідження, ретельно надані методи дослідження, включно методи математичного та статистичного аналізу отриманих результатів. Розділ складається з 6 підрозділів, де наведено загальна методологія роботи, висвітлені експериментальні та клінічні дослідження, методи статистичної обробки даних. Клінічні дослідження стосуються методів лікування та їх результатів. Розділ написаний на сучасному методичному рівні, без істотних зауважень.

Розділ 3 «Результати та обговорення» містить 7 підрозділів.

В підрозділі 3.1 «Експериментальне обґрунтування корекції імунітету засобами еферентної терапії на моделі хімічного імунодефіциту за умов *in vivo*» висвітлюється експеримент для визначення функціональної активності факторів протипухлинного імунітету. Підрозділ містить значний обсяг інформації, в тексті зустрічаються деякі стилістичні огріхи.

У підрозділі 3.2 «Оцінка імунологічного статусу хворих на ПРГГ» присвячений показникам імунітету під негативним впливом хіміотерапії та його корекцію, при застосуванні аргінівмісних препаратів та ентеросорбентів. Підкреслена роль імунокорекції з одночасним використанням гепатопротекторів.

В підрозділі 3.3 «Оцінка гематологічної токсичності лікування хворих на ПРГГ» наводяться важливі дані стосовно гематологічних токсичних токсичних дій хіміотерапевтичного лікування хворих на цю патологію. Підрозділ дещо об'ємний та може бути скорочений за рахунок вступу. У хворих після третього циклу хіміотерапії спостерігались гематологічні порушення, має місце лейкопенія та анемія. У відповідній кількості спостережень звертається увага на необхідність застосування терапії супроводу, що дозволить мінімізувати ускладнення спеціального лікування.

У підрозділі 3.4 «Оцінка гепатотоксичності та нефротоксичності лікування пацієнтів з ПРГГ» наведена значна варіабельність показників стану печінки та нирок після першого та другого циклів хіміотерапії, що обумовлює необхідність превентивної терапії супроводу, що дозволяє уникнути ускладнень лікування. В підрозділі наводяться дані стосовно протекторної дії аргінівмісних препаратів та ентеросорбенту стосовно гепато- та нефротоксичності, що дозволило зменшити кількість вимушених зупинок в циклах хіміотерапії. Суттєвих зауважень до тексту розділу не має.

Підрозділі 3.5 «Стан протеїназно-інгібіторної системи плазми крові у хворих на ПРГГ» дисертантка встановила зміни в активності трипсинподібних протеїназ та вмісті альфа-2 макроглобуліну, що є реакцією організму на розвиток неоплазми та можуть слугувати адекватними предиктивними критеріями прогнозу перебігу захворювання у хворих на рак гортаноглотки. Включення в протокол лікування препаратів супровідної терапії поліпшує переносимість препаратів хіміотерапії та підвищення якості життя в період лікування та реабілітації.

В підрозділі 3.6 «Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на ПРГГ» були проаналізовані рівні клінічного регресу пухлин, досліджені параметри загальної та безрецидивної виживаності. Клінічний регрес пухлин в досліджуваній групі становив 82%, безрецидивна виживаність склала 87%, вірогідність виживаності за 4 річний період спостереження підвищилася у 2,5 рази. Результати проведених досліджень свідчать, що отримані дані щодо виживаності хворих на рак гортаноглотки у різні періоди після закінчення хіміотерапії про перевагу процесу лікування із застосуванням аргінівмісних препаратів та методу ентеросорбції.

В розділі 3.7. «Оцінка якості життя хворих на ПРГГ» кожний показник, який характеризує якість життя досліджуваних хворих, показує позитивний

ефект. Наявність різних показників якості життя та проведення на кожному етапі статистичного аналізу дозволяє проводити більш об'єктивно дослідження та своєчасно вносити лікування обґрунтовані корективи з метою й подальше підвищення якості життя пацієнтів.

Заключна частина дисертації « Аналіз та узагальнення отриманих результатів» містить всі основні положення роботи, де кожен фрагмент дослідження закінчується узагальненням.

Висновки в роботі відповідають змісту роботи, її статистичному аналізу, відповідають поставленим задачам.

Практичні рекомендації ґрунтуються на результатах дослідження. Зміст автореферату ідентичний змісту дисертації.

Зауваження до дисертаційної роботи.

1. В тексті дисертації інколи зустрічаються термінологічні та цифрові похибки, що не мають суттєвого значення.
2. Перелік умовних скорочень неповний. Відсутні розшифровки таких скорочень як ПНК, CD56, CD3, НК- клітини, АЛТ, АСТ, тощо.
3. Вступ та огляд літератури дещо, на наш погляд, перевищують стандартний обсяг і займають більше третини дисертаційної праці.

Запитання до дисертаційної роботи.

1. Який відсоток плоскоклітинного раку гортаноглотки по відношенню до інших відділів глотки та чому?
2. Які форми злоякісних пухлин локалізуються в гортаноглотці за вашими спостереженнями на відміну від інших областей глотки і чому?
3. Які форми плоскоклітинного раку зустрічаються в гортаноглотці в залежності від локалізації?
4. Чи були у Вас спостереження за ефективністю дії запропонованого Вами комплексу терапії супроводу(аргінівмісних препаратів та ентеросорбенту) у хворих на рак гортані III-IV ст або інших локалізацій верхніх дихальних шляхів?
5. На Ваш погляд, можливо екстраполювати дану терапію на онкохворих з іншою локалізацією процесу?

Заклучення. Дисертаційна робота Гринь Наталії Вікторівни є завершеним науковим дослідженням. Отримані обґрунтовані результати, вирішують актуальну наукову задачу онкооториноларингології – підвищення ефективності лікування хворих на рак гортаноглотки шляхом послаблення побічних ефектів протипухлинного лікування за допомогою комплексного застосування аргінівмісних препаратів та метода ентеросорбції.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, обсягом та сучасному методологічному рівні проведених досліджень робота відповідає повністю вимогам ДАК МОН України, що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук п.11 «Порядку присудження наукових ступенів»,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а здобувач, Гринь Наталія Вікторівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Професор кафедри оториноларингології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
доктор медичних наук, професор
Заслужений діяч науки та техніки України,
Лауреат Державної премії України

Ф.О.Тишко