

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук професора, завідувача кафедри отоларингології та офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України професора Поповича Василя Івановича, на дисертаційну роботу Онищенко Юлії Іванівни «Підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на рак гортані I-II стадії середньої локалізації шляхом використання електротермоадгезії при хордектомії», представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 в Державній установі «Інститут оториноларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Актуальність теми

Питома вага злоякісних пухлин гортані становить 1-8% від загальної онкологічної захворюваності. З них найбільш поширеними є злоякісні новоутворення гортані, частина яких складає близько 60% всіх злоякісних пухлин ЛОР-органів. Серед цих хворих у 70% пацієнтів констатується враження пухлинним утворенням середнього відділу гортані, а на ранніх стадіях процесу спеціальне лікування отримує тільки третина цього контингенту. Трирічна безрецидивна виживаність цих хворих не перевищує 65%, що обумовлює необхідність подальшого удосконалення методик лікування, зокрема хірургічного, оскільки саме операція є найбільш вживаним компонентом в комплексному, комбінованому лікуванні цих хворих. Сучасні вимоги передбачають застосування ощадливих органозберігаючих операцій, основною вимогою до яких є радикальне видалення пухлини із дотриманням принципів абластики, та максимальне збереження функціональної спроможності гортані в подальшому.

Можливість використання електротермоадгезії при виконанні хордектомії дозволяє вирішити ці задачі та уникнути недоліків, які притаманні існуючим способам втручання: відторгнення шовного матеріалу, опік, некроз покривних тканин, що призводить до подовження терміну загоєння ран, утворення рубців, деформацій та дефектів тканин і, головне, негативно впливає на функціональний результат лікування. Автор вказує, що після часткових резекцій гортані (хордектомія, розширена хордектомія) голосова функція значно порушена в зв'язку з тим, що в місці операційного дефекту розвиваються запальні та набрякові зміни, які супроводжуються обмеженою рухливістю прооперованої частини гортані. Вказані зміни, як правило, значно утруднюють відновлення голосу

З урахуванням наведених даних вважаємо актуальним й своєчасним дисертаційне дослідження Ю. І. Онищенко, яке присвячене підвищенню ефективності хірургічного лікування хворих на рак гортані I-II ст. середньої (голосникової) локалізації шляхом використання електротермоадгезії при хордектомії.

Мета дослідження, безумовно, несе наукову новизну і має практичне значення. Завдання чітко конкретизовані і відображають мету дослідження. Застосовані методики відповідають сучасному рівню досліджень й достатньо інформативні, що дозволяє одержати об'єктивні та точні дані щодо предмету дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом комплексних планових науково-дослідницьких робіт кафедри оториноларингології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика: „Удосконалення діагностичних та лікувальних заходів у хворих із запальними та пухлинними процесами верхніх дихальних шляхів та вуха”, № Держреєстрації 0112U002366.

Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

В дисертаційній роботі доведено наукове та практичне значення дослідження важливого напрямку сучасної оториноларингології (онкооториноларингології) – підвищенню ефективності хірургічного лікування хворих на рак гортані I-II стадії серединної локалізації шляхом використання електротермоадгезії при виконанні хордектомії у цих хворих. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, ґрунтується на достатньо великому клінічному матеріалі, даних ендоскопічних, променевих, гістологічних досліджень, статистичного аналізу, експериментальних дослідженнях на розроблених експериментальних моделях.

Клінічним обстеженням було охоплено 107 хворих на рак гортані I-II стадії без регіонального та віддаленого метастазування (стадії T1-2N0M0). Крім того при вивченні голосової функції було обстежено 30 осіб без патології голосоутворення.

Застосовані в дисертації методи дослідження відповідають завданням дисертаційної роботи, в більшості є сучасними та інформативними. Статистичний аналіз наукових досліджень коректно проведений й висвітлює достовірність отриманих результатів. Назва дисертації адекватна змісту дослідження. Наукові положення дисертації, висновки і практичні рекомендації повністю витікають з матеріалів дослідження, ґрунтуються на об'єктивних даних, чітко сформульовані, в більшості містять нові наукові й практичні здобутки та логічно підсумовують проведені дослідження. Достовірність та обґрунтованість положень та висновків, що сформульовані у дисертаційній роботі, не викликають сумнівів.

Отримані в дисертаційній роботі результати дозволяють покращити результати хірургічного лікування хворих на рак серединного відділу гортані I-II стадій на ґрунті використання електротермоадгезії та впровадження нового способу виконання хордектомії.

Дисертантом розроблена тактика ведення хворих в ранньому післяопераційному періоді, в тому числі із застосуванням комплексу фонопедичних корекційно-реабілітаційних занять. За результатами роботи дисертантом у співавторстві розроблено і впроваджено спосіб хордектомії (патент України на корисну модель № 52646 «Хірургічний спосіб виконання хордектомії за допомогою електрозварювання» від 10 вересня 2010 р.).

Джерела вітчизняної та іноземної літератури у кількості 202 наукових публікацій за змістом відповідають темі дисертації.

Достовірність і новизна отриманих результатів

Вперше на основі експериментальної моделі сполучних тканин описано механізми структурних перетворень в тканинах під впливом електрозварювання. На основі розробленої автором методики оперативного втручання на ранніх стадіях раку гортані серединної (голосникової) локалізації розроблена тактика ведення хворих в ранньому післяопераційному періоді, в тому числі із застосуванням комплексу фонопедичних корекційно-реабілітаційних занять, що дозволило скоротити тривалість післяопераційної реабілітації на 2,84 доби ($p < 0,05$), інтраопераційну крововтрату в 1,57 рази ($p < 0,05$), зменшило кількість ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень до 1,82%, покращило показники голосової функції (інтенсивність форманти «І» у хворих ОГ $49,17 \pm 4,45$ дБ., ГП $46,27 \pm 5,57$ дБ., вираховане $t = 4,87$, $p < 0,05$, форманти «Е» в ОГ $44,56 \pm 6,34$ дБ, в ГП $40,19 \pm 5,6$ дБ, $t = 2,25$, $p < 0,05$, та величини піків форманти F1 голосної «І», в групі пацієнтів, у яких під час оперативного втручання використовувався метод ЕТА до та після операції достовірно не відрізняються ($t_{\text{до операції-зварка}} = 13,1 / 11,83 = 1,11$, критичний рівень $t_{0,05}$ становить 2,042), при традиційній методиці хірургічного лікування вони в післяопераційному періоді достовірно знижуються ($t_{\text{до операції-без зварки}} = 19,06 / 9,62 = 2,36$) у хворих після хордектомії.

Повнота викладу основних результатів

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць: 6 статей у рекомендованих наукових фахових виданнях, з них 1 в міжнародній наукометричній базі, 7 тез – з'їздів, конгресів та конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель.

Оформлення дисертації та її структура

Дисертаційна робота Ю. І. Онищенко написана українською мовою за традиційною схемою на 139 сторінках друкованого тексту й складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 18 таблицями та 35 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 202 наукові публікації, з них 136 викладено кирилицею та 66 – латиною.

Мета роботи чітко сформульована, задачі дослідження повністю відображають обрану мету. Автор дисертаційного дослідження аргументовано доводить наукову новизну та практичну значимість одержаних результатів роботи та важливість отриманих даних у впровадженні в практику охорони здоров'я.

В огляді літератури, який викладений на 19 сторінках, дисертант розглядає сучасний стан проблеми лікування хворих на рак середнього відділу гортані. Огляд літератури ґрунтується на достатній кількості джерел літератури (202 наукових публікації). Автор ретельно аналізує переваги та недоліки різних методик хірургічного лікування хворих на рак середнього відділу гортані

Головним висновком огляду є думка про необхідність вдосконалення ощадливих методик оперативних втручань та подальшої реабілітації хворих на рак середнього відділу гортані.

Другий розділ дисертаційної роботи традиційно присвячений матеріалам та методам дослідження, загальним відомостям про хворих на рак середнього відділу гортані і обґрунтуванню напрямку досліджень, охоплює 20 сторінок.

В цьому розділі наводиться клінічна характеристика хворих, різноманітні клініко-інструментально-променеві методи обстеження відповідних пацієнтів. При цьому значну увагу приділено опису фоніатричних методів діагностики. Наводиться клінічна оцінка результатів діагностики та методів визначення показників якості життя обстежених осіб. Закінчується розділ описанням методів статистичного аналізу.

Розділ 3

Містить практичне та теоретичне обґрунтування розробленої методики виконання хордектомії з використанням електротермоадгезії. Включає описання автором експериментальної частини дослідження з розробкою методики виконання втручання на експериментальних тваринах, та вивчення морфологічних змін в тканинах голосової складки, що виникають під дією високочастотного електрозварювання. Гістологічні дослідження виявили, що по всій довжині зварювання утворюється суцільний коагуляційний шов, який формується в результаті спаювання властивих для них структурних компонентів, а саме, сполучної тканини та м'язових волокон. Вивчення серійних препаратів свідчить про суцільність шва на значній глибині, в зоні коагуляції відсутня диференціація окремих колагенових волокон, вони склеєні між собою в гомогенну масу.

Переваги методу електрозварювання над існуючими методами з'єднання живих тканин пов'язані із особливістю молекулярних механізмів, що супроводжують процес регенерації. Основним завданням розвитку зазначеного методу хірургії є встановлення закономірностей молекулярних перетворень в тканинах під час зварювання.

Для з'ясування молекулярних механізмів, що відбуваються в процесі зварки елементів гортані, в тому числі голосових зв'язок, наводиться описання модельних системи *in vitro*, що за своєю будовою можна віднести

до гелеподібних макромолекулярних структур. Основними компонентами досліджуваної системи *in vitro* використані колагенові та муцинові бімолекулярні комплекси. Для встановлення молекулярних механізмів електрозварювання елементів гортані з'ясовано поведінку муциноподібних та колагеновмістких гелів в умовах проведення процедури зварювання та встановлено механізми молекулярних перетворень в структурних одиницях модельної системи слизових та сполучних тканин. Показано, що саме за рахунок пропускання електричного струму в зоні зварного шва виникає проміжна (мезоморфна) фаза, наявність якої впродовж регенерації забезпечує герметичність та надійність хірургічного з'єднання.

Розділ 4 охоплює 32 сторінки машинописного тексту, добре ілюстрований таблицями та малюнками, описує особливості морфофункціонального стану голосових складок у хворих після хордектомії з використанням електротермоадгезії.

Описано особливості перебігу оперативного втручання з використанням електротермоадгезії в порівнянні з операцією за традиційною методикою, переваги втручання. В результаті інтраопераційного спостереження за використанням ВЧ-електрозварювання при виконанні хордектомії відмічено, що запропонована методика дозволяє швидко та безкровно розділяти м'які тканини, за рахунок зручності роботи апарату та за рахунок часу, необхідного для проведення гемостазу скоротився термін оперативного втручання. Важливо також зазначити, що зменшення загальної тривалості операції зменшує час знаходження хворого під дією засобів для наркозу. Крім того, використання ВЧ-електрозварювання дозволяє зменшити інтраопераційну крововтрату у порівнянні із традиційними методиками. Вивчено перебіг післяопераційного періоду з урахуванням місцевих проявів в післяопераційній рані, та системних показників, які відображають процес загоєння ран, а також спостереження за загоєнням рани за допомогою ендоларингеального обстеження. Реактивні явища в зоні оперативного втручання у вигляді гіперемії, інфільтрації, наявності та характеру виділень по дренажах, їх тривалості у пацієнтів, які оперовані методом електрозварювання, були помірні.

Дослідження голосової функції встановило, що у пацієнтів після хірургічного лікування, незалежно від методики його виконання, виявлено достовірне зниження піків величини форманти F1 голосних «І» та «Е», тобто інтенсивності звукового сигналу в порівнянні зі здоровими особами, однак, при використанні методики електрозварювання це зниження менш виражене в порівнянні з пацієнтами, які прооперовані за традиційними методиками, різниця є достовірною. Таким чином, методика електротермоадгезії формує більш прийнятні якості форманти F1, і тому забезпечує кращу якість голосу пацієнта.

Спостереження хворих в ранньому післяопераційному періоді та 6 місяців після оперативного втручання показали, що рухливість сформованої за запропонованою методикою складки зберігається, поверхня та вільний край

її епітелізовані, рівні, при фонації відмічаються її рухливість та тенденція до змикання з нормальною голосовою складкою протилежної сторони (формування реконструктивно-зв'язкового типу голосоутворення). Тоді як у пацієнтів, які прооперовані за стандартною методикою, на місці видаленої голосової складки визначається рубцева тканина, що не вібрує при фонаторних навантаженнях, вестибулярна складка на боці оперативного втручання гіперплазована, при фонації відмічається формування вестибулярно-складкового механізму голосоутворення.

Проведення фонопедичної корекції в ранньому післяопераційному періоді сприяє формуванню у хворих, які прооперовані з використанням електротермоадгезії більш яскраво забарвленого тембру голосу та мелодико-інтонаційної сторони мовлення. Пацієнти основної групи здатні довільно знижувати та підвищувати силу голосу та визначають задовільну сформованість мовленнєвого дихання.

При проведенні імунологічних досліджень були використані рекомендації провідних фахівців в області онкоімунології та клінічної імунології по використанню різних методів тестування стану імунітету при різних варіантах лікування, як в клініці, так і в експерименті

Використовувався широкий спектр досліджень, від базових параметрів імунітету, включаючи фенотипові характеристики клітин та здатність до міграції, факторів вродженого імунітету, до продукції цитокінів, вмісту онкомаркерів та факторів імунопатологічної направленості.

Отримані в роботі дані узгоджуються із проведеними раніше дослідженнями стосовно того, що у хворих на рак гортані наявні відхилення вмісту в сировотці крові онкомаркерів СЕА, SCC, IgA, ЦІК та прозапальних цитокінів, страждає активність факторів вродженого імунітету в порівнянні з практично здоровими донорами. При проведенні хордектомії за протоколом - стандартом відновлення клітин до міграції, зміни активності ПЦК по відношенню до 2-х видів мішеней, вміст ЦІК в сировотці крові були достовірно нижчі, ніж при використанні методики термоадгезії.

Використання ЕТА при оперативних втручаннях у хворих на рак гортані призводить до більш швидкого відновлення функціональної активності факторів вродженого імунітету (ФП, ФІ, ПЦК), сприяє нормалізації показників гуморального захисту (IgA) та цитокінів. На основі цих фактів можна зробити висновок, що методика ЕТА менш травматична по відношенню до тканин, ніж операція за стандартною методикою та сприяє більш швидкому та повному відновленню показників імунологічної реактивності та швидшій реабілітації організму онкохворого в найближчому післяопераційному періоді.

Заключний розділ присвячений узагальненню результатів дисертаційного дослідження, викладений на 8 сторінках машинописного тексту, є логічним підсумком та стислим аналізом попередніх розділів дисертаційної роботи. Автор послідовно зупиняється на актуальності теми, меті та завданнях дослідження, на характеристиці контингенту хворих на рак

серединного відділу гортані, на методах діагностики, методиці проведення хірургічного втручання з використанням електротермоадгезії та проведенні порівняльного аналізу операції з використанням електротермоадгезії за стандартною методикою, результатах клініко-інструментально-інтраскопічного обстеження хворих та ефективності проведеного лікування. Дисертант також простежує трьохрічне виживання без прогресії пухлинного процесу в даній групі хворих.

Висновки в кількості семи логічно випливають із змісту роботи, ґрунтуються на отриманих даних, об'єктивні, містять наукову новизну і відповідають завданням дисертаційного дослідження.

Зауваження

1. В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, описки, що не впливає на загальну позитивну оцінку даної роботи.

2. В розділі 2 «Матеріали та методи» занадто деталізовані методи фоніатричних обстежень хворих.

3. Дисертант часто вживає термін «операція», «оперативне втручання». Більш коректно було б називати «хірургічне лікування», «хірургічне втручання».

Ці зауваження не впливають на високий рівень дослідження й не зменшують цінності дисертаційної роботи.

Позитивно оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Ю. І. Онищенко, хотілось би почути відповіді на наступні вагомні запитання.

Запитання

1. Чи існують протипокази до проведення хірургічного втручання з використанням електротермоадгезії, та які?

2. Чи спостерігались ускладнення від дії високочастотного струму?

3. Які за вашою думкою можуть виникнути труднощі в оволодінні методикою виконання хордектомії з використанням електротермоадгезії для онкохірурга, та який час необхідний для її опанування?

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

Дисертаційна робота Ю. І. Онищенко «Підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на рак гортані I-II стадії середньої локалізації шляхом використання електротермоадгезії при хордектомії», що подана на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія, є завершеною самостійною науковою працею. За об'ємом проведених досліджень і змістом отриманих результатів відповідає спеціальності 14.01.19 – оториноларингології.

Дисертаційна робота написана за традиційною доступною формою, присвячена актуальній темі, виконана на сучасному науково-методичному рівні.

За напрямком дослідження актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом та рівнем виконання досліджень дисертація відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» 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 науковий ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри оториноларингології
та офтальмології з курсом хірургії
голови та шиї ДВНЗ
«Івано-Франківський національний
медичний університет»
МОЗ України

Попович Василь Іванович