

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**Юріна Олександра Сергійовича**

**на тему: «Оптимізація профілактики і лікування ранніх променевих**

**уражень навколоносових реконструйованих порожнин»**

**представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук**

**за спеціальністю 14.01.19 - оториноларингологія.**

### **Актуальність теми дисертації.**

Підвищення ефективності лікування онкологічних хворих є важливою задачею сучасної медицини, актуальність якої зумовлена ростом захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень та невисокими показниками якості життя хворих після лікування. Основними методами радикального лікування онкологічних хворих є хірургічний, променева терапія та хіміотерапія, а для підвищення їх ефективності розробляються і вивчаються нові схеми і методи лікування. Особливу увагу в сучасній онкології вчені і клініцисти приділяють збереженню якості життя хворих після проведення радикальних методів лікування за рахунок застосування реконструктивно-відновлювальної хірургії в комбінації з променевою терапією. Застосування променевої терапії завжди викликає появу різних видів ранніх та пізніх променевих пошкоджень тканин, які перешкоджають проведенню онкологічного лікування, унеможливають реабілітацію пацієнта тим самим впливають на онкологічні та функціональні показники лікування хворих. Питання закономірності формування патогенетичних механізмів розвитку променевих пошкоджень дуже складне та завжди протікає на тлі порушення мікроциркуляції тканин за рахунок біологічної дії іонізуючого випромінювання. Питання можливості прогнозування виникнення променевих пошкоджень на основі сучасних методів дослідження мікроциркуляції за рахунок використання мультidetекторної комп'ютерної томографічної перфузіографії та оксиметрії, у хворих із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки 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 із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки з врахуванням сучасних тенденцій розвитку технологій.

Все вище викладене обумовлює необхідність і актуальність теми дисертаційної роботи Юріна Олександра Сергійовича.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету - «Розробка етіопатогенетичних методів лікування захворювань верхніх дихальних шляхів и оцінка їх ефективності з позиції доказової медицини» (№ державної реєстрації 0110U006660).

**Мета і завдання дослідження** логічно слідує з проведеного автором огляду спеціальної літератури (209 першоджерел) та аналізу результатів використання різних методів діагностики та лікування хворих із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки.

**Клінічні дослідження** виконані на достатньому матеріалі: використано дані клінічного матеріалу 173 хворих із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки. Всім хворим на першому етапі в залежності від показань виконували різні варіанти реконструктивних хірургічних втручань та проводили післяопераційний курс променевої терапії з різними варіантами фармакокорекції. Хворі були розділені на 2 групи: контрольну та основну залежно від методу лікування в післяопераційному періоді. Першу основну (n=98) склали хворі, яким проводилось лікування за власними розробленими методами хірургічного лікування та сучасні схеми фармакокорекції при проведенні променевої терапії. У другу контрольну групу (n=75) увійшли хворі, яким проводилося лікування за стандартними методиками.

Для наукового обґрунтування проведений багатofакторний аналіз всіх груп хворих за наступними сучасними показниками: перфузії злоякісних

пухлин за допомогою мультidetекторного комп'ютерного томографа (МДКТ), топічні дослідження МРТ 1,5 Т, вимірювання напруги O<sub>2</sub> тканин за допомогою полярографічного електрода/зонда Кларка, вимірювання часу мукоциліарного кліренсу, цитологічне та патогістологічне дослідження стану слизових оболонок сполучених і супутніх областей в різні терміни від початку лікування; вимір динамічної функції миготливого епітелію.

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 в післяопераційному періоді 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 Юріна Олександра Сергійовича на тему: «Оптимізація профілактики і лікування ранніх променевих уражень навколоносових реконструйованих порожнин» обґрунтовані достатнім фактичним матеріалом: в основі роботи лежать результати багатофакторного аналізу даних обстеження, лікування та спостереження 173 хворих із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки.

Об'єкт дослідження: злоякісні пухлини верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки.

Предмет дослідження: КТ і МРТ зображення злоякісних пухлин, показники перфузії ракових пухлин (швидкість об'ємного кровотоку, обсяг кровотоку, час транзиту), парціальний тиск кисню.

Методи дослідження: клінічні, патогістологічні, статистичні, променеві, оксиметрія.

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 5 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.

Встановлено, що доопераційна величина швидкості об'ємного кровотоку злоякісних пухлин верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки корелює з 3-річним виживанням і тривалістю безрецидивного періоду у хворих після лікування за алгоритмом «циторедуктивна операція з реконструктивно-відновною пластикою + ензимотерапія + променева терапія»;

Показана можливість реконструктивної профілактики променевих уражень при хірургічному лікуванні злоякісних пухлин верхньощелепної пазухи і гратчастого лабіринту шляхом укриття кісткових стінок післяопераційних порожнин шкірними клаптями.

Встановлено, що загоєння післяопераційної рани протікає швидше і без гнійно-запальних ускладнень, а променеві ураження в процесі післяопераційної променевої терапії виражені в мінімальному ступені у хворих з фізіологічними типами реакції на кисневу пробу.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Розроблено клінічно інформативний діагностичний алгоритм для топографо-анатомічної та функціональної діагностики злоякісних пухлин верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки. Оптимізовано відбір хворих на ПТ шляхом попереднього визначення радіочутливості злоякісних

пухлин за допомогою МДКТ перфузіографії новоутворень. Розроблено спосіб реконструктивної профілактики ПУ при хірургічному лікуванні злоякісних пухлин верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки. Розроблені і впроваджені елементи медичної реабілітації на всіх етапах комбінованого лікування хворих із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки.

Результати дослідження впроваджено у практичну діяльність Інституту ядерної медицини та променевої діагностики, а також в практику навчального процесу та наукових досліджень кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету.

Поліпшено результати профілактики та лікування пацієнтів, які отримують спеціальне лікування з приводу онкологічних уражень порожнини носа та придаткових пазух носу.

### **Загальна характеристика дисертації.**

Робота написана в класичному стилі, викладена на 149 сторінках машинописного тексту ілюстрована 20 таблицями і 24 рисунками, складається з вступу, основної частини з шістьма розділами власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що містить 209 джерел.

У "Вступі" автором викладена актуальність роботи, чітко сформульована мета дослідження. Для вирішення мети автором поставлено 6 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 із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки. Огляд літератури стосується безпосередньо тих питань, яким присвячена робота. В ньому відображені сучасні погляди на питання патогенезу, діагностики та лікування місцевих ускладнень у хворих із злоякісними пухлинами верхньощелепної

пазухи і лабіринту гратчастої кістки на етапах лікування. 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 10-и 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 перфузії злоякісних пухлин за допомогою мультidetекторного комп'ютерного томографа (МДКТ), топічні дослідження МРТ 1,5 Т, вимірювання напруги O<sub>2</sub> тканин за допомогою полярографічного електрода/зонда Кларка на етапах комбінованого лікування. На підставі отриманих даних визначені і науково обґрунтовані кореляційні зв'язки досліджуваних показників з ускладненнями та пошкодженнями. Зміст і результати дослідження, що викладені в цьому розділі покладені в основу проведення клінічного дослідження.

У четвертому розділі приводиться ретельний опис хірургічних варіантів лікування хворих із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки, обґрунтовуються переваги розроблених автором способів. Доводиться, що розроблені методи сприяють загоєнню ран та зменшують кількість променевих пошкоджень.

У п'ятому розділі проведено патогенетичне обґрунтування сучасних способів фармакологічної профілактики ранніх променевих пошкоджень у хворих із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки на основі даних дослідження вимірювання напруги O<sub>2</sub> тканин за допомогою полярографічного електрода/зонда Кларка, вимірювання часу

мукоциліарного кліренсу, цитологічного та патогістологічного дослідження стану слизових оболонок сполучених і супутніх областей в різні терміни від початку лікування; показників динамічної функції миготливого епітелію. Приводяться дані клініко-морфологічного дослідження та отримані результати лікування хворих різних груп з порівняльним аналізом їх ефективності та підтвердженням оцінкою якості життя хворих. Доводиться практична значущість розробленого способу фармакокорекції у хворих, яка дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок зниження частоти ранніх променевих пошкоджень.

В розділі шість приводяться віддалені онкологічні результати лікування груп хворих, приводиться аналіз залежності показників від даних сучасних обстежень та проведених видів лікування.

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 тексті роботи (стор. 39, табл. 2.2) наводиться розподіл хворих основної групи за морфологічними варіантами пухлини. З 98 хворих гістологічні варіанти рака у 55, у 43 хворих різні злоякісні пухлини (меланома, хондросаркома, лімфома та інші, всього 11 варіантів) для яких існують свої класифікації та застосовуються свої протоколи та стандарти лікування. Тому з онкологічних позицій було б коректним виділити підгрупи для цих хворих.

В роботі не приведений розподіл хворих на рак за морфологічними характеристиками ступеня диференціювання G, при тому, що цей показник є важливим в виборі варіанту лікування та прогностичним фактором.

Приведений розподіл хворих на рак верхньощелепної пазухи за класифікацією TNM (71 хворий) не вказано скільки з якої групи, не приведений розподіл хворих з пухлинами лабіринту гратчастої кістки.

В роботі проаналізовано один онкологічний показник 1-го безрецидивного періоду, але не представлені стандартні онкологічні показники летальності протягом першого року, медіана виживаності та безрецидивна виживаність.

Висновок 4 сформульований у вигляді практичної рекомендації.

**Виниклі питання:**

1. На стор.62 (табл. 3.4) приведені прогностичні фактори клінічні та морфологічні, щодо виживаності та радіочутливості, але там відсутній основний фактор при хірургічному лікуванні: "негативні хірургічні краї". Як Вами проводилось це дослідження та враховувався цей фактор для оцінки результатів дослідження?

2. Стор. 74. «4.1.Симультантна операція...» Симультантна операція це операція на двох та більш органах з приводу різних захворювань. Що Ви мали на увазі?

3. В розділі 4 описані варіанти хірургічних операцій, але не вказано скільки з них були радикальними, а скільки циторедуктивними (умовно-радикальними)? Як змінювався варіант пластики дефекту при циторедуктивних



операціях, як це впливало на програму та строки променевої терапії?

4. З тексту можна з'ясувати, що були хворі з регіонарним метастазуванням (стор. 40 – N1) Які доопераційні методи проводились для діагностики регіонарного метастазування? Як розподілялись регіонарні метастази в лімфовузлах за локалізацією по зонах ший, та як це впливало на план лікування хворого?

5. Чи проводилась індукційне хіміопроменеве лікування у хворих з агресивним типом пухлин у хворих на рак: морфологічна ступень диференціювання пухлини G3, G4?

6. На стор. 99, 100 приведені дані гістологічного дослідження стану епітелію післяопераційної порожнини хворих через 1 місяць. Чи не було це додатковою травматизацією для хворого? Чи не сприяло це дослідження розвитку рецидиву?

7. В роботі дуже ретельно описаний один вид ранніх (оборотних) променевих пошкоджень - мукозита, методи їх діагностики, прогнозування та лікування. Які ще варіанти ранніх променевих пошкоджень Ви спостерігали? Чи можна прогнозувати й упередити пізні променеві пошкодження за допомогою розроблених Вами способів лікування та фармакокорекції?

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 із злоякісними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки. Лікування за розробленими методами знайдуть своє місце в ЛОР-клініках та відділеннях обласних і міських лікарень, онкологічних диспансерах.

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Юріна Олександра Сергійовича на тему: «Оптимізація профілактики і лікування ранніх променевиx уражень навколоносових реконструйованих порожнин» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову задачу оптимізації лікування хворих із злюкисними пухлинами верхньощелепної пазухи і лабіринту гратчастої кістки шляхом підвищення ефективності профілактики та лікування первинних хворих за рахунок використання мультidetекторної комп'ютерної томографічної перфузіографії, оксиметрії, реконструктивно-відновної пластики і системної ензимотерапії 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.

08 жовтня 2015 року