

УТВЕРЖДАЮ

Ректор учреждения образования

«Гомельский государственный
медицинский университет»

д.м.н., профессор

И.О. Стома

17.03.2025 г.



ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» на диссертацию Морозовой Натальи Алексеевны «Эндоскопическое хирургическое лечение и прогнозирование течения синоназальной инвертированной папилломы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинский науки).

В соответствии с приказом ректора учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» от 07.03.2025 № 52-ас, на основании направления совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» от 25.02.2025 № 02-09/1054-3, в котором учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет» назначен оппонирующей организацией по кандидатской диссертации Морозовой Натальи Алексеевны, в соответствии с п.п. 41-42 главы 5 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17 ноября 2004, руководствуясь п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, утвержденное Постановлением ВАК Республики Беларусь от 22.02.2005 №19, проведено научное собрание сотрудников кафедр учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 17 марта 2025 года (протокол №4) по обсуждению диссертации Морозовой Натальи Алексеевны «Эндоскопическое хирургическое лечение и прогнозирование течения синоназальной инвертированной папилломы».

На научном собрании заслушан доклад соискателя Морозовой Натальи Алексеевны, содержащий основные результаты исследования, доклад эксперта к.м.н., доцента Владимира Валентиновича Татчихина, проведено обсуждение диссертационной работы и подготовленного экспертом отзыва.

Работа Морозовой Натальи Алексеевны «Эндоскопическое хирургическое лечение и прогнозирование течения синоназальной инвертированной папилломы» выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках темы научно-исследовательской работы: «Разработать и внедрить алгоритм лечения опухолей полости носа и околоносовых пазух с учетом оценки вероятности их малигнизации» подпрограммы «Злокачественные опухоли» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» 2021-2025 гг. (номер госрегистрации 20221339 от 03.08.2022 г., срок выполнения: 1 кв. 2022г. – 4 кв. 2024 г.).

Тема диссертации соответствует специальности 14.01.12 – онкология, отрасли – медицинские науки, по которой она представлена к защите и соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь (пункт 2 Указа Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 гг.»).

Актуальность темы диссертации

Определение тактики лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой является залогом их успешного выздоровления, потенциалом противораковой борьбы и представляет актуальную проблему современной медицины не только в Республике Беларусь, но и во всем мире. Основным способом лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой остается радикальное хирургическое вмешательство. Несмотря на большое количество используемых хирургических доступов, непрерывное совершенствование техники и расширение объема оперативных вмешательств, отдаленные результаты хирургического лечения синоназальной инвертированной папилломы на протяжении многих лет не меняются и остаются неудовлетворительными. По данным разных авторов частота рецидивов после радикальной операции колеблется в пределах 4–61%. У 50% пациентов имеется мультифокальный рост синоназальной инвертированной папилломы, что увеличивает частоту рецидивов в 3,5 раза. Самая высокая частота рецидивов отмечается у пациентов с мультифокальным ростом и рецидивной опухолью. Отмечается, что первичная операция дает значительные преимущества в снижении частоты рецидивов, что свидетельствует о необходимости контроля за радикальным удалением опухоли при

хирургическом лечении. Продолжая поиск новых методов лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой для улучшения отдаленных результатов, многие авторы стали применять эндоскопические подходы, в результате чего было получено снижение частоты рецидивов до 12–14%. Вышесказанное обуславливает актуальность выполненного исследования, посвященного повышению эффективности лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Область диссертационного исследования, его цель и задачи, а также основные научные результаты и практические рекомендации, обоснованные автором, в полной мере соответствуют отрасли – медицинские науки, специальности 14.01.12 – онкология (п. 6, паспорт специальности 14.01.12 – онкология, утвержденный приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. №116), по которой работа представлена в Совет по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Личный вклад автора в выполнении диссертационного исследования состоял в следующем: совместно с руководителем выбрана тема исследования, установлены цель и задачи исследования, автор являлся ответственным исполнителем НИР «Разработать и внедрить алгоритм лечения опухолей полости носа и околоносовых пазух с учетом оценки вероятности их малигнизации», в рамках которой выполнено настоящее исследование, автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск и определены этапы исследования, осуществлен всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования. Автор самостоятельно выполнял оперативные вмешательства наружными доступами, динамическое медицинское наблюдение пациентов, включенных в исследование. Автор обучен эндоскопической технике хирургических вмешательств в полости носа, околоносовых пазухах, основании черепа в полном объеме профессором Колядич Ж.В., ведущими специалистами в эндоскопической эндоназальной хирургии Европы. Самостоятельно выполнил 90% хирургических вмешательств разработанным методом,

осуществил сбор данных по теме диссертации, провел обработку первичной медицинской документации, сформировал электронную базу данных и выполнил статистическую обработку. Совместно с научным руководителем сформулировал выводы, практические рекомендации, оформил результаты исследования и опубликовал их в статьях, в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод хирургического лечения синоназальной инвертированной папилломы».

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на областных, республиканских научно-практических конференциях с международным участием, конференциях СНГ.

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ: 10 статей в рецензируемых журналах, 8 тезисов докладов научных конференций, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Всего имеется 7 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий. Общий объем опубликованных статей составляет 4,2 авторских листа. Общий объем участия автора – 80%. Научная новизна результатов диссертационной работы и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений и основано на данных о 31 пациенте, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2018-2023 гг. было проведено хирургическое лечение по поводу синоназальной инвертированной папилломы.

Автором, в рамках проспективного исследования применен метод эндоскопического эндоназального хирургического лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой, включающий удаление медиальной стенки верхнечелюстной пазухи до дна полости носа, всех клеток решетчатого лабиринта, передней стенки клиновидной пазухи, средней носовой раковины до плеча, широкое вскрытие фронтоэтмоидального соустья с демуколизацией и обработкой бором зоны роста опухоли. В результате установлена эффективность разработанного метода хирургического лечения, выражающаяся в увеличении 2-летней безрецидивной выживаемости с $54,9 \pm 7,0\%$ до $81,7 \pm 7,6\%$ ($p=0,014$) по сравнению с применяемыми методами. Установлены основные независимые факторы прогноза отдаленных результатов лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой: наличие хронического полипозного риносинусита $OR=2,86$ (95% ДИ 1,31–6,23), ($p=0,008$); 2 и более сопутствующих заболеваний $OR=2,79$ (95% ДИ 1,32–5,9), ($p=0,007$); гипо-/аносмии $OR=2,4$ (95% ДИ 1,05–5,51), ($p=0,037$). Разработана прогностическая классификация, позволяющая отнести пациентов с

синоназальной инвертированной папилломой к классу высокого и низкого риска наличия плоскоклеточного рака в предоперационном периоде. Риск наличия плоскоклеточного рака в классе высокого риска составил 62,8% (95% ДИ 46,7–77), а в классе низкого риска – 13,8% (95% ДИ 6,5–24,7).

**Конкретные научные результаты, их новизна и практическая
значимость, за которые соискателю может быть присуждена
искомая степень кандидата медицинских наук**

Работа, выполненная Морозовой Натальей Алексеевной «Эндоскопическое хирургическое лечение и прогнозирование течения синоназальной инвертированной папилломы» представляет собой завершённое квалифицированное научное исследование, в котором решена научно-практическая проблема, а именно улучшение отдалённых результатов лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой.

Учёная степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки) может быть присуждена Морозовой Н.А. за совокупность новых научных результатов, обеспечивающих решение актуальной научной задачи современной онкологии, а именно за:

Исследования на достаточном клиническом материале за длительный период наблюдения результатов лечения синоназальной инвертированной папилломы, являющейся предопухолевым заболеванием полости носа и околоносовых пазух, и выявление 69% III–IV стадий в группе плоскоклеточного рака, ассоциированного с синоназальной инвертированной папилломой. Пятилетняя скорректированная выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком, ассоциированным с синоназальной инвертированной папилломой, составила $73,4 \pm 11,5\%$, а с плоскоклеточным раком *de novo* – $38,7 \pm 5,1\%$ ($p=0,002$).

Анализ 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов с синоназальной инвертированной папилломой после хирургического лечения по данным ретроспективного исследования, составившей $44,1 \pm 7,1\%$. Определение факторов риска рецидива синоназальной инвертированной папилломы: наличие хронического полипозного риносинусита $OR=2,86$ (95% ДИ 1,31-6,23), ($p=0,008$); 2 и более сопутствующих заболевания $OR=2,79$ (95% ДИ 1,32-5,9), ($p=0,007$); гипо-/аносмии $OR=2,4$ (95% ДИ 1,05-5,51), ($p=0,037$).

Разработку прогностической модели оценки вероятности наличия плоскоклеточного рака у пациентов с синоназальной инвертированной папилломой на предоперационном этапе, включающей следующие

показатели: возраст, табакокурение, носовое кровотечение, хронический полипозный риносинусит, локализация опухоли в области орбиты / основания черепа / клиновидной пазухи, имеющей прогностическую точность 80,3% (95% ДИ 71,3-89,3).

Определение рекомендаций пациентам с синоназальной инвертированной папилломой, отнесенным к группе высокого риска наличия плоскоклеточного рака, по выполнению мультифокальной биопсии под общим обезболиванием и последовательности технических приемов выполнения эндоскопического эндоназального хирургического лечения согласно инструкции по применению (рег. № 098-0922 от 24.11.2022 г.), а также медицинского наблюдения со строгим соблюдением предложенных сроков и объемов контрольных осмотров.

Замечания по диссертации

В процессе анализа диссертации Морозовой Н.А. существенных замечаний, влияющих на научно-практическую значимость работы и ее общую положительную оценку, не возникло. Имеются отдельные неудачные фразы, связанные с русскими и латинскими выражениями. Указанные замечания не уменьшают достоинств диссертационной работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Научная квалификация Морозовой Натальи Алексеевны соответствует требованиям к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки). Выполненная работа по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям; является завершенным самостоятельно выполненным трудом с применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования и математической статистики; основные положения работы имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в открытой печати; представлены на отечественных и международных конференциях. Качество выполненных исследований, уровень теоретической подготовки, личный вклад, владение современными методами исследований, способность интерпретировать полученные данные подтверждают соответствие Морозовой Натальи Алексеевны ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по использованию результатов, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Морозовой Натальи Алексеевны имеет большую практическую значимость. На основании результатов диссертационной работы подготовлена и утверждена в установленном порядке в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод хирургического лечения синоназальной инвертированной папилломы».

Результаты исследований внедрены в работу и практику государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «Витебская областная клиническая больница», УЗ «Гродненская университетская клиника», УЗ «Гомельская областная клиническая больница», учебный процесс кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедры оториноларингологии и глазных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Заключение

Диссертационная работа Морозовой Натальи Алексеевны «Эндоскопическое хирургическое лечение и прогнозирование течения синоназальной инвертированной папилломы» является квалифицированным, самостоятельным, завершенным научным исследованием, научно обоснованные результаты которого обеспечивают решение важной научной и клинической цели – улучшение отдаленных результатов лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой. Диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует установленным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 20, 21, 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (отрасли – медицинские науки) за новые научные результаты, включающие:

- научное обоснование необходимости усовершенствования метода хирургического лечения синоназальной инвертированной папилломы. На достаточном клиническом материале за длительный период наблюдения выявлено, что методы, основанные на наружном доступе, дают удовлетворительные отдаленные результаты лечения, однако связаны со значительными последствиями. Функциональные эндоскопические доступы практически не имеют осложнений и последствий, малоинвазивны, но

выполнялись в недостаточном объеме, что не обеспечило приемлемые показатели безрецидивной выживаемости. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с синоназальной инвертированной папилломой составила $44,1 \pm 7,1\%$ в ретроспективной группе. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе хирургического лечения пациентов с применением наружных доступов составила $54,5 \pm 10,6\%$, в группе пациентов с использованием функциональных эндоскопических доступов – $35,2\% \pm 9,4\%$ ($p=0,156$). Объем выполненной резекции при наружных доступах влияет на частоту рецидивирования: после ринотомии по Денкеру: 3 из 9 (30%) пациентов, после операции Колдуэлл-Люка – 9 из 10 (90%) ($p=0,020$);

- выявление и научное подтверждение факторов прогноза отдаленных результатов лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой путем применения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса: наличие хронического полипозного риносинусита $OR=2,86$ (95% ДИ 1,31–6,23), ($p=0,008$); 2 и более сопутствующих заболеваний $OR=2,79$ (95% ДИ 1,32–5,9), ($p=0,007$); гипоплазии $OR=2,4$ (95% ДИ 1,05–5,51), ($p=0,037$). При наличии у пациента более одного неблагоприятного фактора он относится к классу высокого риска и рецидив у него развивается в 3,85 (95% ДИ 1,84–8,08) ($p<0,001$) раза чаще, чем в классе низкого риска с одним неблагоприятным фактором или его отсутствием, а медиана безрецидивной выживаемости составляет 6,3 месяцев (95% ДИ 5,5–7) против 97,5 месяцев (95% ДИ 32–163,1) соответственно;

- разработку и доказательство эффективности применения метода эндоскопического эндоназального хирургического лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой в предложенной последовательности выполнения технических приемов, включающей удаление медиальной стенки верхнечелюстной пазухи до дна полости носа, всех клеток решетчатого лабиринта, передней стенки клиновидной пазухи, средней носовой раковины до плеча, широкое вскрытие фронтоэтмоидального соустья с демуколизацией и обработкой бором зоны роста опухоли, в рамках проспективного исследования, выразившейся в увеличении 2-летней безрецидивной выживаемости с $54,9 \pm 7,0\%$ до $81,7 \pm 7,6\%$ ($p=0,014$) по сравнению с ранее применяемыми методами;

- разработку прогностической модели и номограммы оценки вероятности наличия плоскоклеточного рака у пациентов с синоназальной инвертированной папилломой на предоперационном этапе. Прогностическая точность разработанной модели составляет 80,3% (95% ДИ 71,3–89,3). Риск наличия плоскоклеточного рака у пациентов, отнесенных к классу высокого риска, составил 62,8% (95% ДИ 46,7–77,0), к классу низкого риска – 13,8%

(95% ДИ 6,5–24,7). Диагностическая чувствительность метода – 75%, специфичность – 77,8%, точность – 76,9%.

Доклад Морозовой Н.А. и проект отзыва оппонировавшей организации, подготовленный экспертом к.м.н., доцентом В.В. Татчихиным заслушаны и обсуждены в соответствии с приказом ректора учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» № 52-ас от 07.03.2025, (протокол № 4 от 17.03.2025).

В голосовании приняли участие 14 человек, из них 2 доктора медицинских наук: д.м.н., профессор В.Н. Беляковский (14.01.12), д.м.н., профессор Т.М. Шаршакова (14.02.03, 14.02.01); 11 кандидатов медицинских наук: к.м.н., доцент В.В. Татчихин (14.01.12), к.м.н., доцент И.В. Михайлов (14.01.12), к.м.н., доцент Е.В. Воропаев (14.02.02), к.м.н., доцент Богданович В.Б. (14.01.17), к.м.н., доцент Берещенко В.В. (14.01.17), к.м.н. Бонда Н.А. (03.02.03), к.м.н., доцент Колчанова Н.Э. (03.02.03), к.м.н., доцент Похожай В.В. (14.01.17), к.м.н., доцент Мамчиц Л.П. (14.02.02), к.м.н., доцент Кононова О.Н. (14.01.05), к.м.н., доцент Платошкин Э.Н. (14.01.17); 1 кандидат биологических наук: к.б.н., доцент Д.А. Зиновкин (03.01.01).

Итоги голосования: «за» 14 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Отзыв принят единогласно открытым голосованием членами заседания, имеющими ученые степени (из них 2 доктора медицинских наук, 11 кандидатов медицинских наук, 1 кандидат биологических наук).

Председатель научного собрания

профессор кафедры онкологии
УО «ГомГМУ»,
д.м.н., профессор

В.Н. Беляковский

Эксперт научного собрания

доцент кафедры онкологии
УО «ГомГМУ»,
к.м.н., доцент

В.В. Татчихин

Секретарь научного собрания

заведующий кафедрой онкологии
УО «ГомГМУ»,
к.м.н., доцент

И.В. Михайлов

