

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
«Гомельский государственный
медицинский университет»

К.М.Н. Доцьяг

Е.Э. Воропаев

«_____» _____ 2022 г.



ОТЗЫВ

ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» на диссертацию Тризны Натальи Михайловны «Злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки: диагностика, лечение и медицинская реабилитация», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация, отрасли науки «медицинские»

В соответствии с приказом ректора учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» от «16» ноября 2022 года №02-09/4324, 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», руководствуясь п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, п. 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 г. с изменениями и дополнениями, проведено научное собрание сотрудников кафедр онкологии, неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии и ФПКиП, общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКиП хирургических болезней №1 с курсом ССХ, хирургических болезней №2, хирургических болезней №3, урологии, акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП, анестезиологии и реаниматологии, травматологии, ортопедии и ВПХ, оториноларингологии с курсом офтальмологии, анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, патологической анатомии, клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» «13 декабря» 2022

года (протокол № 10) по обсуждению докторской диссертации Тризны Натальи Михайловны «Злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки: диагностика, лечение и медицинская реабилитация».

На научном собрании заслушан доклад соискателя Тризны Натальи Михайловны, содержащий основные результаты исследования, доклад экспертов: д.м.н., профессора Василия Николаевича Беляковского (14.01.12 – онкология), д.м.н., профессора Натальи Викторовны Галиновской (14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация), проведено обсуждение диссертационной работы и подготовленного экспертом отзыва.

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» и в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации».

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Н.М.Тризны представлена двумя разделами: 1) эпидемиологическое исследование, посвященное изучению медико-статистических показателей при злокачественных новообразованиях головы и шеи, анализу состояния медицинской помощи и обоснованию организационных решений по ранней диагностике, и 2) клиническое исследование, в основу которого положены результаты обследования и лечения пациентов с опухолями органов полости рта и ротоглотки. Диссертация изложена на 241 странице и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы по теме диссертации, главы, посвященной описанию материалов и методов исследований, 6 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 275 использованных источников, 58 публикаций соискателя, приложений.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», раздел 2 Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: биотехнологии (геномные и постгеномные, клеточные, микробные, медицинские, промышленные), диагностика, медицинская профилактика и лечение

инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи, персонифицированная медицина, медицинская реабилитация пациентов.

Работа выполнена в рамках 3-х научных тем, реализованных на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» и государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»: «Разработать и внедрить технологию медицинской реабилитации пациентов при опухолевых поражениях орофарингеальной зоны с использованием методик реконструктивной хирургии» ОНП «Экспертно-реабилитационные технологии» № ГР 20131751 от 08.08.2013, 2013-2015 гг., «Разработать и внедрить технологию медицинской реабилитации онкологических пациентов с использованием хирургического метода и одномоментного челюстно-лицевого протезирования» ОНП «Реабилитация, экспертиза, предупреждение инвалидности» № ГР 20161728 от 19.05.2016, 2016-2018 гг., «Разработать и внедрить метод комплексного персонифицированного лечения локорегионарных рецидивов рака ротоглотки и слизистой оболочки полости рта» подпрограммы «Онкологические заболевания» ГНП «Новые методы оказания медицинской помощи» № ГР 20201739 от 22.10.2020.

По приоритетности и предмету исследования, совокупности решаемых задач, содержанию работы, характеру, объему и количеству научных публикаций, а также полученным результатам с учетом их новизны и практической значимости, патентоспособности, практической направленности диссертация Н.М. Тризны «Злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки: диагностика, лечение и медицинская реабилитация» соответствует специальностям 14.01.12 – онкология, 14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация, отрасли науки «медицинские».

Научный вклад соискателя в решение научной проблемы с оценкой его значимости

Диссертационное исследование Н.М. Тризны посвящено решению важной научно-прикладной проблемы – повышению эффективности диагностики, лечения и медицинской реабилитации пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки с целью увеличения выживаемости этой категории пациентов и улучшения качества их жизни.

Основные научные результаты исследования обоснованы достаточным количеством данных (эпидемиологическое исследование

включает сведения о 21533 случаях заболеваний злокачественными новообразованиями головы и шеи, клиническое исследование - 435 пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки) и применением современных методов статистической обработки данных.

В ходе эпидемиологического исследования проведен подробный ситуационный анализ онкологических заболеваний головы и шеи в разрезе регионов и получены новые медико-статистические данные: выявлена отрицательная динамика в показателях своевременного выявления (в I-II стадиях) данной онкопатологии как среди всего населения, так и среди трудоспособного (темп прироста составил -25,4% и -21,1% соответственно), выделена доминирующая группа заболеваний (опухоли ротоглотки, языка, дна полости рта, миндалин), смертность от которых среди лиц трудоспособного возраста занимает первое место в структуре смертности от злокачественных опухолей визуальных локализаций. Автором также впервые проведен анализ половых и возрастных особенностей и пиков заболеваемости наиболее часто встречающихся опухолей ЛОР-органов и челюстно-лицевой области, что послужило обоснованием для определения контингента для формирования целевых групп с высоким риском развития злокачественных новообразований головы и шеи.

На основании полученных результатов соискателем разработана и апробирована организационно-функциональная модель ранней диагностики опухолей головы и шеи, в которой предусмотрен алгоритм маршрутизации пациентов и система междисциплинарных взаимодействий медицинских работников, нормативно закреплена ответственность специалистов за выполнение соответствующих диагностических мероприятий согласно компетенции, система показателей эффективности работы на различных уровнях оказания медицинской помощи. Реализация предложенного соискателем организационного решения показала эффективность работы врача общей практики и медицинских работников фельдшерско-акушерских пунктов (у 94% пациентов целевой группы, направленных к профильным специалистам, были подтверждены патологические состояния, в том числе злокачественные опухоли и предопухолевые заболевания) и позволила увеличить выявление пациентов с предопухолевыми заболеваниями в 2 раза, со злокачественными опухолями — в 2,5 раза.

Весомым научным вкладом соискателя в развитие методов органосохраняющего лечения опухолей головы и шеи является разработка методов одномоментного замещения пострезекционных дефектов органов полости рта и ротоглотки с помощью мышечно-фасциального пекторального лоскута свободного радиального лоскута предплечья, челюстно-лицевого протезирования. В диссертационной работе Н.М.Тризы обоснована

целесообразность использования хирургического метода лечения первичных опухолей полости рта и ротоглотки и расширения показаний для его применения, что позволило улучшить показатели выживаемости пациентов по сравнению с химиолучевой терапией: 1-летняя общая выживаемость составила 71,4% (SE 5,1%) против 54,6% (SE 3,5%) при химиолучевом лечении, 5-летняя общая выживаемость – 38,0% (SE 5,6%) против 21,0% (SE 2,9%), соответственно, и уменьшить риск смерти в 2 раза после хирургического вмешательства при сопоставимом удельном весе локорегионарных рецидивов. После хирургического лечения резектабельных рецидивных опухолей общая 1-летняя выживаемость составила 61,5% (SE 6,6%), 5-летняя выживаемость – 11,2% (SE 4,3%).

Проведенные исследования послеоперационных осложнений и микробиологический мониторинг позволили разработать протокол периоперационного ведения пациентов с опухолями полости рта и глотки, включающий, в том числе, научно обоснованные рекомендации по коррекции нутритивного статуса, антибиотикопрофилактике и эмпирической антибиотикотерапии инфекционных осложнений.

Важным научным вкладом в решение проблемы медицинской реабилитации пациентов с опухолевыми поражениями полости рта и ротоглотки является разработанная автором технология ранней медицинской реабилитации, включающая первичные реконструктивные операции и алгоритм периоперационного ведения пациентов с оценкой потенциальных рисков и индивидуальным подбором терапии сопровождения (включая методы физической реабилитации), психологической и логопедической коррекции. Доказана эффективность применения ранней медицинской реабилитации для восстановления нарушенных в результате хирургического лечения функций жевательного и артикуляционного аппаратов и, как следствие, улучшения качества жизни, снижения тяжести инвалидности.

Впервые разработан алгоритм реабилитационно-экспертной диагностики и критерии клинико-экспертной оценки функциональных нарушений жевания, глотания, речи с учетом особенностей роста и распространенности рака полости рта и ротоглотки и последствий хирургического лечения пациентов, предназначенные для применения в клинических условиях, позволяющие своевременно оценить развивающиеся нарушения и разработать индивидуальную программу ранней медицинской реабилитации в процессе противоопухолевого лечения.

Таким образом, научный вклад соискателя в решении поставленной научно-прикладной проблемы очевиден, конкретное личное участие автора в разработке положений, изложенных в диссертации и полученных результатов, не вызывает сомнения. Диссертация Н.М.Тризы содержит

новые научные результаты, совокупность которых является важным достижением в области современной клинической онкологии и медицинской реабилитации .

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

Научная и практическая значимость диссертации Н.М. Тризна заключается в научном обосновании организационной структуры противораковой борьбы, направленной на улучшение межведомственного взаимодействия и согласованности реализуемых мероприятий по раннему выявлению опухолей головы и шеи, разработке и внедрении функционально-щадящих методов хирургического лечения, технологии ранней медицинской реабилитации пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки. Автором разработаны алгоритмы выбора метода лечения первичных и рецидивных злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки, основанные на персонифицированном подходе в зависимости от характеристики опухоли, состояния пациента и прогнозируемого функционального результата.

Научная новизна разработанных хирургических методов подтверждена 2 патентами Республики Беларусь на изобретение:

1) Способ восстановления послеоперационного дефекта глотки при хирургическом лечении рака гортани : пат. ВУ 19831 / И. В. Белоцерковский, Д. Л. Ена, Е. Н. Кузьмин, А. Г. Жуковец, Н. М. Тризна. – Оpubл. 28.02.2014.

2) Способ забора свободного лучевого лоскута с предплечья : пат. ВУ 19517 / М. Н. Макаревич, И. В. Белоцерковский, Н. М. Тризна, И. Э. Дзержинский. – Оpubл. 30.04.2014.

Практическая значимость разработанных соискателем методов хирургического лечения и технология ранней медицинской реабилитации подтверждена в разделе «Опухоли головы и шеи» клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» и 4 инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь, в том числе:

1) Реконструктивно-восстановительная хирургическая операция при опухолях орофарингеальной зоны : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18 июня 2015 г., № 044-0615 / авт: И. В. Белоцерковский, А. Г. Жуковец, Н. М. Тризна, М. Н. Макаревич, Д. Л. Ена, Т. В. Франкевич. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова, 2015. – 5 с.

2) Медицинская реабилитация пациентов с опухолевыми поражениями орофарингеальной зоны : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19 дек. 2015 г., № 215-1215 / авт.: И. В. Белоцерковский, А. Г. Жуковец, Н. М. Тризна, Д. С. Казакевич, Н. Б. Вольнец, Л. М. Махнач. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова, 2016. – 8 с.

3) Хирургическая операция с одномоментным челюстно-лицевым протезированием : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14 апр. 2017 г., № 124-1216 / авт.: И. В. Белоцерковский, В. А. Лобко, А. Г. Жуковец, Н. М. Тризна, М. Н. Макаревич, С. Г. Можейко, А. Г. Байда, В. В. Неумержицкий. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова, 2017. – 6 с.

4) Метод медицинской реабилитации пациентов с пострезекционными дефектами средней зоны лица : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14 декабря 2018 г., № 190-1218 / авт.: Н. М. Тризна, А. Г. Жуковец, Д. С. Казакевич, Н. Б. Вольнец, Е. А. Жалейко. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова, 2019. – 9 с.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация может быть присуждена Тризне Наталье Михайловне. за новые, научно обоснованные результаты, имеющие большую практическую значимость, а именно:

– углубленный анализ медико-статистических показателей онкологических заболеваний головы и шеи, их возрастных, гендерных, и региональных особенностей, в результате которого выделена группа злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, характеризующаяся высоким уровнем заболеваемости и смертности, определен контингент для формирования целевых групп с высоким риском развития злокачественных новообразований головы и шеи;

– разработку организационно-функциональной модели ранней диагностики опухолей головы и шеи, апробация которой в Славгородском районе Могилевской области позволила увеличить выявление предопухолевых заболеваний в 2 раза, злокачественных опухолей – в 2,5 раза по сравнению с контрольным периодом;

– разработку и внедрение оригинальных методов одномоментного замещения пострезекционных дефектов органов полости рта и ротоглотки с помощью мышечно-фасциального пекторального лоскута, свободного радиального лоскута предплечья, челюстно-лицевого протезирования,

создающих оптимальные условия для последующего восстановления нарушений функций жевания, глотания, речи;

– разработку и внедрение технологии ранней медицинской реабилитации, включающей первичные реконструктивные операции и алгоритм периоперационного ведения пациентов с оценкой потенциальных рисков и индивидуальным подбором терапии сопровождения (включая методы физической реабилитации), психологической и логопедической коррекции, позволившей увеличить удельный вес пациентов с легкими нарушениями речи или их отсутствием с 17% до 53% ($p < 0,001$), достичь удовлетворительных функциональных результатов у 85% пациентов и приемлемого качества жизни, вернуть к трудовой деятельности 40% пациентов;

– разработку и внедрение алгоритма реабилитационно-экспертной диагностики, охватывающий все этапы единого реабилитационного процесса, и критериев клиничко-экспертной оценки функциональных нарушений у пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки для мониторинга эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий;

– доказательство эффективности применения хирургического метода в составе комбинированного или комплексного лечения впервые выявленных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, о чем свидетельствует увеличение 1-летней общей выживаемости у пациентов до 71,4% (SE 5,1%) против 54,6% (SE 3,5%) при химиолучевом лечении, 5-летней общей выживаемости – до 38,0% (SE 5,6%) против 21,0% (SE 2,9%), $p < 0,001$, снижение риска смерти в 2 раза после хирургического вмешательства (OR 0,59; 95% ДИ 0,43-0,80; $p < 0,05$).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ диссертации Тризны Н.М., 58 опубликованных научных работ, содержания патентов и изданных инструкции по применению позволяет сделать заключение, что выводы, рекомендации и положения, выносимые на защиту, являются результатом самостоятельных, выполненных лично автором научных исследований на высоком методическом уровне. Н.М. Тризна являлась научным руководителем и ответственным исполнителем заданий научно-технических программ, в рамках которых выполнено диссертационное исследование. Основные положения работы имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в открытой печати; представлены на отечественных и международных

конференциях. Задачи, поставленные в работе, решены, поэтому представленная диссертация является завершенным научным исследованием, по объему, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к докторским диссертациям.

Доклад соискателя, его квалифицированные ответы на поставленные вопросы свидетельствуют о научной зрелости, умении формулировать и обосновывать обсуждаемые научные факты и положения.

Качество выполненных научных исследований, уровень теоретической и практической подготовки, личный вклад подтверждают полное соответствие научной квалификации Тризны Натальи Михайловны требованиям к соискателям ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация.

Рекомендации по использованию результатов, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Н.М.Тризны имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Нормативной базой для практического использования разработанных методов лечения и медицинской реабилитации являются утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению и соответствующий раздел в «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных новообразований».

Разработанные методы внедрены в клиническую работу ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», УЗ «Брестский областной онкологический диспансер», УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», УЗ «Гродненская областная клиническая больница», УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», УЗ «Могилевский областной онкологический диспансер». Материалы диссертации включены в лекционный курс учебной программы повышения квалификации в образовательном центре ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», в учебный процесс на кафедре онкологии ГУО «Белорусская академия последипломного образования» (имеется 24 акта о внедрении).

Сформулированная диссертантом модель организации мероприятий по раннему выявлению опухолей головы и шеи доступна для широкого

внедрения во всех регионах страны. В долгосрочной перспективе рекомендованный алгоритм взаимодействий медицинских работников будет способствовать выявлению как предопухолевых заболеваний, так и злокачественных новообразований, а их адекватное лечение приведет к снижению смертности населения от онкопатологии головы и шеи.

Полученные автором результаты и сформулированные на их основе пути повышения эффективности лечения рецидивных опухолей полости рта и ротоглотки за счет внедрения трансоральных лазерных резекций, позволяющих расширить показания к хирургическому лечению, и метода клеточной терапии дендритными клетками, являющегося перспективным направлением в индивидуализации лечения онкологических пациентов, могут стать основой для дальнейших исследований противоопухолевого эффекта «спасительных операций».

Представляется целесообразным внедрение разработанной технологии ранней медицинской реабилитации в отделениях челюстно-лицевой хирургии для полноценного восстановления пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой области после реконструктивных операций.

Заключение

Диссертационная работа Тризны Натальи Михайловны «Злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки: диагностика, лечение и медицинская реабилитация» является квалификационным, законченным, самостоятельным научным исследованием, научно-обоснованные результаты которого обеспечивают решение важной научной и клинической проблемы – повышению эффективности оказания медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки путем разработки и внедрения организационных мероприятий по ранней диагностике, новых лечебных технологий с использованием разработанных методов функционально-щадящего лечения и медицинской реабилитации пациентов на основе персонифицированного подхода к выбору методов лечения.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует требованиям пунктов 19 и 20 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация, за новые, научно обоснованные результаты в области диагностики, лечения и

медицинской реабилитации пациентов со злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки.

Доклад Н.М. Тризны и проект отзыва оппонировавшей организации, заслушаны и обсуждены в соответствии с приказом ректора университета № 02-09/4324 от 16 ноября 2022 г. на научном собрании УО «Гомельский государственный медицинский университет» «13» декабря 2022 г.

В голосовании приняли участие 23 человека, из них 6 докторов медицинских наук, 1 доктор биологических наук и 15 кандидатов медицинских наук, 1 кандидат биологических наук

Итоги голосования: «за» – 23 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет. Постановление принято единогласно. Отзыв принят единогласно открытым голосованием членами заседания, имеющими ученые степени (из них докторов медицинских наук – 6, докторов биологических наук – 1, кандидатов медицинских наук – 15, кандидатов биологических наук – 1).

Председатель
доктор мед. наук, профессор

З.А.Дундаров

Эксперт
доктор мед. наук, профессор

В.Н. Беляковский

Эксперт
доктор мед. наук, профессор

Н.В. Галиновская

Секретарь
кандидат мед. наук, доцент

В.В.Похожай

14.12.2022 По проекту отзыва оппонировавшей организации

Учредитель секретарь - Н.А. Аршинова

14.12.2022 С отзывом ознакомился

Н.М. Тризна