

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Кривобока Александра Александровича на тему: «Патогенез иммунологических нарушений и прогноз течения опухолевых заболеваний предстательной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 14.01.23 – урология

Актуальность избранной темы.

В диссертационном исследовании Кривобока А.А. проведено изучение патогенеза иммунологических нарушений опухолевых заболеваний предстательной железы и возможностей прогноза их развития, что является актуальным для современной медицины. Выполненная работа дает более полное представление о патогенетических механизмах иммунологических нарушений при раке предстательной железы, их связи с данными клинико-лабораторных исследований больных с различными формами и степенью тяжести заболевания. Комплексное изучение клинико-лабораторных и иммунологических показателей позволило автору осуществить разработку методик прогнозирования степени и тяжести онкологического процесса в предстательной железе, а также риска метастазирования заболевания. Диагностика и лечение онкологических заболеваний предстательной железы – одна из важных проблем современной урологии, поскольку смертность от данной патологии высока. Ежегодная численность впервые заболевших раком предстательной железы пациентов составляет 14% и имеет тенденцию к неуклонному росту. Отсутствие эффективных методов ранней диагностики привело к тому, что у 30% больных с впервые выявленным раком предстательной железы уже имеются регионарные или отдаленные метастазы. Общеизвестными факторами возникновения опухолевых заболеваний предстательной железы считаются возраст и гормональный дисбаланс. Однако, применение антиандрогенной терапии в схемах лечения рака предстательной железы, в том числе при тяжелых стадиях злокачественного процесса, не привело к существенному снижению общей смертности от заболевания. Процессы торможения пролиферации клеток, индукция апоптоза «неправильных» клеток и торможение ангиогенеза, лежащие в основе развития неоплазии, регулируются иммунной системой, поэтому изучение Кривобоком А.А. механизма иммунологических нарушений на фоне развития рака предстательной железы полностью соответствует современным тенденциям развития медицины в сфере урологии, онкологии и патологической физиологии. Многочисленные исследования последнего десятилетия,

посвященные возникновению и прогрессированию рака предстательной железы, подтверждают причастность иммунных клеток к возникновению и прогрессированию противоопухолевой иммунологической толерантности. Отдельные исследования свидетельствуют о возможности опухолевой ткани при помощи Т-лимфоцитов регулировать клеточный состав микроокружения опухолевой ткани, что существенно снижает эффективность проводимого лечения таких пациентов.

Вместе с тем, данных о степени изменения функционирования звеньев иммунной системы, которые бы коррелировались со степенью и тяжестью опухолевого процесса в предстательной железе, в настоящее время отсутствуют, что делает результаты диссертационной работы Кривобока А.А. востребованными не только для теоретической медицины, но и для практической.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Цель исследования, поставленная Кривобоком А.А. отражает суть работы, лаконична и соответствует теме. Она заключается в изучении патогенеза иммунных нарушений опухолевых заболеваниях предстательной железы, выявлении связи нарушений с изменениями лабораторно-инструментальных показателей пациентов с разной степенью и тяжестью опухолевого процесса, а также разработку методов прогнозирования типа и тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы. Поставленные автором задачи соответствуют, цели исследования, что привело к получению желаемых результатов. Для решения поставленных задач Кривобок А.А. использует современные и актуальные клинические, лабораторно-инструментальные и иммунологические методы исследования.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, основаны на актуальных литературных и собственных данных, содержащих анализ показателей иммунитета у пациентов с раком предстательной железы и у пациентов двух контрольных групп. В настоящее исследование включены 90 пациентов, имеющие рак предстательной железы, которые распределены на группы соответственно тяжести опухолевого процесса (локализованный рак предстательной железы; местно-распространенный рак предстательной железы; метастатический рак предстательной железы). Повышает ценность проводимого исследования то, что рандомизация больных с разной степенью тяжести опухолевого процесса проводилась по возрасту и оценке качества жизни (индекс Карновского, шкала ECOG).

Раздел 1. «Значение иммунологических нарушений в патогенезе и диагностике доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы» в диссертационной работе представлен несколькими подразделами и изложен

грамотным научным языком, емко и компактно, доступен и понятен для изучения. Название и суть подразделов выстроены логично и последовательно, содержат актуальные данные о современном представлении этиологии и патогенеза, клинической картине и современных методик лечения рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Отдельно выделен в подраздел анализ современных методов диагностики и дифференциальной диагностики опухолевых заболеваний предстательной железы, включающих как рутинные, так и иммунологические методы. Раздел завершается выделением главных проблем в диагностике и дифференциальной диагностике рака предстательной железы, что подтверждает системный характер проводимого исследования. Отдельным подразделом выделен анализ роли иммунных реакций в патогенезе опухолевых заболеваний предстательной железы, где выявлены актуальные исследования, подтверждающие наличие иммунологических нарушений при развитии рака предстательной железы и их важное прогностическое значение при оценке прогрессирования опухолевого роста клеток. Также Кривобоком А.А. отмечено то, что используемые методы лечения (лучевая, гормональная и химиотерапия) рака предстательной железы оказывают негативное влияние на функциональное состояние иммунной системы. Данным фактом часто пренебрегают в практической медицине при оценке эффективности лечения пациента.

Второй раздел диссертанта посвящен описанию методов исследования, использовавшихся для решения поставленных задач. Подробно и последовательно описаны основные характеристики отобранных в исследование пациентов, указаны критерии деления пациентов на группы наблюдения в зависимости от степени тяжести опухолевого процесса, выделены две для данного исследования группы контроля. Кривобоком А.А. детально описана методика обследования пациентов. Следует отметить, что использованные методы, диагностическая аппаратура и методики проведения лабораторных и гистологических исследований соответствуют современным стандартам. Например, выбранный им трансректальный способ биопсии предстательной железы под контролем ультразвукового датчика считается самой безопасной методикой. В последний подраздел включено описание методов статистической обработки информации. Статистические методы диссертантом выбрано грамотно, учитывая характер исследуемой информации и поставленную цель исследования.

В разделе 3 «Особенности иммунологических нарушений у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы» является базисом всей диссертационной работы. Кривобок А.А., основываясь на данных литературы о том, что клеточный и гуморальный иммунитет нарушаются на разных стадиях

онкологического процесса, исследовал их ключевые показатели отдельно для каждой из сформированных групп. Согласно анализу данных, представленных в диссертационной работе, нарушения как в клеточного, так и в гуморального звеньев иммунитета происходят не только при раке, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, однако степень их выраженности различная. Как и ожидалось, минимальные изменения показателей отмечены при локализованном раке предстательной железы, а максимальные – при метастатическом раке. Данный факт может быть использован в качестве дифференциально-диагностического критерия гиперпластического и онкологического процессов в предстательной железе. Роль и эффекты цитокинов постоянно изучаются при различных патологических процессах в организме и позволяют совершенствовать понимание патогенеза многих заболеваний. Кривобок А.А. выявлено диагностически значимое нарастание цитокинемии при увеличении степени злокачественности рака предстательной железы. Анализ выявленных изменений позволил уточнить механизмы противоопухолевого иммунитета и противоопухолевой иммунологической толерантности и сформировать грамотные выводы, касающиеся уточнения патогенеза рака предстательной железы.

Логичным завершением исследования диссертанта стали разработки прогностических методик, представленные в 4 и 5 разделах диссертации. В четвертом разделе представлена разработка метода прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса предстательной железы на основе 5 наиболее информативных лабораторно-инструментальных показателей, характеризующих степень и тяжесть рака предстательной железы. Из 20 исследованных показателей Кривобок А.А., применив референтный анализ, выбрал общую концентрацию в сыворотке крови простат-специфического антигена, соотношение его свободной и общей фракций, концентрацию в сыворотке крови тестостерона, объем предстательной железы и степень дифференцировки опухоли по Глиссону. Далее, применив корреляционно-регрессионный анализ, выведено уравнение для прогнозирования типа и степени тяжести опухолевого процесса в предстательной железе, где аргументами являются вышеуказанные признаки, а искомой величиной – наличие доброкачественной гиперплазии предстательной железы или уточненная степень злокачественности рака. Достоверность разработанного метода - 90%. У пациента с сомнительным диагнозом рак предстательной железы, данная методика может быть дополнительным аргументом для решения вопроса о проведении биопсии предстательной железы, когда есть сомнения в ее необходимости.

Наиболее интересный метод прогноза описан в разделе 5. Он является более сложным и дорогостоящим для пациента, поскольку для расчетов необходимы данные иммунологических показателей. Метод применяется для прогностической оценки риска метастазирования и определения степени дифференцировки опухолевой ткани предстательной железы и состоит из двух этапов. Первый этап основан на методике Вальда, которая анализирует 15 отобранных диссертантом признаков рака предстательной железы, характеризующих степень злокачественности опухолевого процесса. Простое суммирование значимости показателей позволяет ответить на вопрос: есть метастатический рак предстательной железы у пациента или нет. Данная методика позволит определить необходимый объем диагностических исследований и выбрать метод требуемого лечения. Второй этап предполагает на основе показателей клеточного и гуморального иммунитета, подставленных в прогностическое уравнение, определить возможную степень дифференцировки опухолевой ткани предстательной железы, соотнесенную со шкалой Глисона. Достоверность метода составляет 95%. Разработанный метод может быть использован при определении тактики лечения пациента с раком предстательной железы и как контроль эффективности лечения после хирургического лечения пациента.

Раздел анализа и обобщения результатов исследований, представляет собой кратко и по сути изложенный материал диссертационного исследования. В разделе присутствуют элементы рассуждения о полученных результатах исследования, позволяющие сформулировать выводы, логично вытекающие из представленного материала. Текст написан научным языком, но при этом прост и понятен для изучения, дополнительно иллюстрирован рисунками для большей наглядности.

Выводы диссертации Кривобока А.А. логично вытекают из предыдущего раздела, четко сформулированы и подтверждают достижение цели исследования. В разделе представлен результат изучения патогенеза иммунологических нарушений, выявленной связи между изменением показателей клеточного и гуморального иммунитета и степени и тяжести опухолевого процесса в предстательной железе, кратко изложенные методики прогнозирования степени и тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы. В выводах отмечена высокая достоверность разработанных методов.

Практические рекомендации не вызывают сомнений в их целесообразности и полностью отвечают поставленным задачам исследования. Список литературных источников достаточный, содержит русскоязычные и зарубежные ссылки как на базовые учебники и монографии, так и на

актуальные результаты исследований, опубликованные в журналах. Он содержит источники преимущественно за последние 5-10 лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Результаты диссертационного исследования Кривобока А.А. основаны на использовании актуальных методов исследований, достаточном объеме клинических данных, применении грамотно выбранных статистических методик. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Положения, изложенные в диссертации, базируются на совокупности проверяемых фактов, которые согласуются с данными современной литературы.

Новизна научных положений является результатом системного анализа источников современной научной литературы. Кривобоком А.А. расширено и систематизировано понимание патогенеза иммунологических нарушений при раке предстательной железы. Диссертантом изучен ряд показателей клеточного и гуморального иммунитета при разных формах опухолевых заболеваний предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Кривобоком А.А. исследована и уточнена роль цитокинов в формировании противоопухолевой защиты и стимуляции опухолевой пролиферации у больных с раком предстательной железы. Разработаны методы прогнозирования типа и тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы.

Замечания.

В целом диссертационная работа Кривобока А.А. оценивается положительно. В ходе рецензирования возникло непринципиальное замечание:

1. В подразделе 2.3 к детальной характеристике метода Вальда целесообразно было бы добавить более подробно характеристику методики референтного анализа и методики корреляционно-регрессивного анализа, поскольку они также используются в диссертационной работе.

2. В разделе 3 к таблицам с показателями клеточного и гуморального иммунитета можно было добавить диаграммы или гистограммы изменения иммунологических показателей при различных формах опухолевых процессов. Такой вариант подачи информации существенно облегчил бы понимание выявленных иммунологических изменений.

3. В тексте диссертации встречаются стилистические огрехи, которые на влияют на восприятие материала исследования.

Указанные замечания не являются принципиальными и ни в коем случае не умаляют высокие заслуги диссертанта в достижении цели исследования.

В качестве дискуссии хотелось бы узнать: почему при разработке методик прогнозирования был взят индекс Глисона, состоящий из двух

отдельных грейдов? Не повысило бы степень достоверности результатов использование данных показателей отдельно в прогностическом уравнении? И еще один вопрос – изучались ли количественные и качественные показатели иммунных клеток при анализе биоптатов предстательной железы? Если да, то какие данные были получены?

Заключение

Диссертационная работа Кривобока Александра Александровича на тему «Патогенез иммунологических нарушений и прогноз течения опухолевых заболеваний предстательной железы» представляет собой полностью завершенной научной работой, посвященной актуальной проблеме современной медицины. Актуальность исследуемой темы, научная новизна, практическое значение, методическая работа соответствует критериям, установленным п. 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Структура и объем диссертации, оформление также соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 научных изданиях, что считается достаточным. Из них 7 научных работ включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики, Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Таким образом, Кривобок А.А. заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология и 14.01.23 - урология.

Заведующий хирургическим
отделением №2 Донецкого
клинического территориального
медицинского объединения
Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики,
д.мед.н., доцент



Енгенов Н.М.



Енгенова Н.М.
Е.А. (Урешинко Е.А.)

Донецкое клиническое территориальное
медицинское объединение
Министерства Здравоохранения
Донецкой Народной Республики,
283099г. Донецк, пр-т. Ильича 14, ,
тел. (062) 312-71-13, 295-62-93
E-mail: doktmo.mzdnr@mail.ru

Я, Енгенов Никос Михайлович даю согласие на автоматизированную обработку
персональных данных _____

Подпись Енгенова Никоса Михайловича, доктора медицинских наук заверяю:



Енгенова Н.М. заверяю
(Грищенко Е.Д.)