

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.

Тема диссертационного исследования Кривобока А.А. является актуальной для современной урологии, поскольку в ней рассматриваются патогенетические механизмы иммунологических нарушений, развивающихся при опухолевых заболеваниях предстательной железы, а также предлагаются методики прогнозирования течения и метастазирования рака предстательной железы. Прогнозирование течения данного заболевания является серьезной медико-социальной проблемой, поскольку рак предстательной железы занимает одно из ведущих мест по смертности в мире у мужчин после рака легкого, а численность болящих пациентов постоянно растет. Имеющиеся методы ранней диагностики рака предстательной железы, таких как определение уровня простат-специфического антигена и его фракций, ультразвуковое исследование предстательной железы, увеличило выявляемость заболевания, но не повысило выживаемость таких больных. Последние годы изучение иммунологических изменений, происходящих в организме человека при опухолях любой локализации и, в том числе, при раке предстательной железы привело к пониманию отдельных механизмов развития противоопухолевой толерантности и их роли в прогрессировании онкологического заболевания. Тем не менее, целостная концепция патогенеза иммунологических нарушений при опухолевых заболеваниях предстательной железы в современной медицине отсутствует. Также нет четких критериев прогноза течения рака предстательной железы, что существенно влияет на эффективность проводимого лечения.

Диссертационное исследование Кривобока А.А. посвящено изучению патогенетических механизмов иммунологических нарушений при опухолевых заболеваниях предстательной железы, выявлению их связи с данными клинико-лабораторных исследований больных в зависимости от формы онкологического заболевания и степени злокачественности процесса. На основании изучения вышеуказанных механизмов и связей, автор разработал и предложил методики прогнозирования степени тяжести и риска метастазирования рака предстательной железы, которые представляют большой клинический интерес.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Кривобоком А.А. четко сформулирована цель исследования. Она заключается в выявлении иммунологических нарушений при различной степени тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы, определении связи таких нарушений с изменениями клинико-лабораторных показателей пациента и разработку методов прогнозирования типа и тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы. Для достижения цели исследования был поставлен ряд задач, при решении которых диссертантом использован комплексный набор лабораторных, инструментальных, морфологических, иммунологических, статистических и других методов исследований.

Научные положения, изложенные в работе, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах системного анализа иммунологических механизмов у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы. Для ретроспективного когортного исследования отобрано 90 случаев рака предстательной железы. Соискателем самостоятельно разработаны критерии включения больных в исследование. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1. Локализованный рак предстательной железы ($T_{1a-c} - T_{2a-c}M_0$); 2. Местно-распространенный рак предстательной железы (подгруппа $T_{3a-b}M_0$, подгруппа $T_4 M_0$); 3. Метастатический рак предстательной железы ($T_{3a-b-4} M_{1a-c}$). Группы больных были статистически однородными по возрасту. В группах проведена оценка общего состояния онкологического больного по индексу Карновского (0-100%) и шкале ECOG (0-4 балла). Выявлено, что по шкале Карновского все группы больных были сходными и каждый пациент имел нарушения на уровне 60 – 100%. Следует положительно отметить тот факт, что в исследовании имеются две группы контроля: условно здоровые добровольцы и пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что повышает ценность проведенного исследования и достоверность полученных результатов.

Раздел 1 («обзор литературы») в диссертационной работе изложен грамотным научным языком, построен логично и последовательно. В разделе представлены актуальные и важные современные данные о раке предстательной железы, его классификация, анализ современных методов диагностики и лечения. Особое место в обзоре литературы отведено роли иммунной системы в патогенезе опухолевых заболеваний предстательной железы. Важным моментом является предоставление информации о регуляторных Т-лимфоцитах и их участии в развитии злокачественных поражений предстательной железы. Обзор литературы компактный, актуальный и конкретный, изложен в концентрированной форме. Изложение материала выполнено простым и понятным языком, удобно читается.

Во втором разделе представлены методы исследования, применявшиеся в ходе решения поставленных задач. Последовательно изложена характеристика обследованных больных, указаны критерии включения / исключения, в группы наблюдения, обоснованы критерии постановки диагноза (клинические, лабораторно-инструментальные, морфологические). Также представлена подробная и развёрнутая характеристика методов исследования, которые в полной мере соответствуют поставленным задачам. В этом же разделе описаны методы обработки статистических данных, которые полностью соответствуют требуемым критериям статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях.

В разделе 3 изучены иммунологические нарушения исследуемых пациентов согласно сформированным группам. Следует отметить, что отдельно изучались количественные и качественные показатели, отражающие состояние клеточного и гуморального иммунитета. Такой подход к анализу иммунологических нарушений основан на комплексном изучении современных исследований изменений иммунной системы у пациентов с опухолевыми заболеваниями предстательной железы. В ходе исследования выявлено, что лимфоцитарное звено иммунитета угнетается на этапе развития клеточной атипии, а при развитии метастатического рака предстательной железы присоединяется угнетение и фагоцитоза. При нарушении гуморального звена иммунитета при опухолевых заболеваниях предстательной железы основная роль принадлежит цитокинам. Автором выявлено, что уровень цитокинемии увеличивается со степенью злокачественности опухолевого процесса. Все выявленные изменения гуморального и клеточного иммунитета не противоречили современным литературным данным. На основании проведенного анализа, Кривобоком А.А. уточнены механизмы развития противоопухолевого иммунитета и противоопухолевой иммунологической толерантности при раке предстательной железы, были сделаны промежуточные выводы, которые позволили провести последующую разработку методов прогнозирования.

Четвертый раздел диссертации Кривобока А.А. посвящен разработке метода прогнозирования типа и тяжести опухолевого процесса предстательной железы на основе комплексного учета лабораторных и инструментальных данных. Диссертантом при помощи референтного анализа из 20 исследуемых в работе показателей отобрано 5 наиболее информативных признаков, характеризующих степень и тяжесть опухолевого процесса в предстательной железе. При помощи корреляционно-регрессионного анализа выведено уравнение для прогнозирования типа и степени тяжести опухолевого процесса в предстательной железе, которое не только прогнозирует степень

злокачественного процесса, но и позволяет провести дифференциальную диагностику с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что представляет собой практическую значимость. Достоверность данного метода составила 90%. Следует отметить, что отобранные для использования в прогностической методике показатели доступны для определения и анализа как для врачей урологических клиник, так и для урологов поликлинического звена и относятся к стандартным методам диагностики заболевания.

Раздел 5 содержит разработку метода прогнозирования метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани рака предстательной железы на основании клиничко-лабораторных показателей у пациентов. Метод состоит из двух этапов: прогнозирование метастазирования у пациентов с раком предстательной железы и прогнозирование степени дифференцировки опухолевых клеток при раке предстательной железы. На первом этапе Кривобоком А.А. выделены 15 признаков, влияющих на прогрессирование рака предстательной железы и развитие метастазов. Осуществление вероятности прогноза выполнено по методу Вальда (достоверность 95%), что облегчает использование метода на практике. На втором этапе для разработки метода прогнозирования степени дифференцировки опухолевой ткани диссертантом использовался корреляционно-регрессионный анализ, где за искомую величину принята шкала Глисона, а аргументами выступают показатели клеточного и гуморального иммунитета. Согласно полученным уравнениям производится вычисление искомого параметра также с достоверностью 95%. Разработанный метод может быть использован при определении тактики лечения пациента с раком предстательной железы и как контроль эффективности лечения после хирургического лечения пациента.

Глава, посвящённая анализу и обобщению результатов исследований, написана понятным научным языком и представляет собой анализ полученных результатов исследования в сравнении с источниками литературы. В главе присутствуют элементы рассуждения и анализа, позволяющие сформулировать выводы, логично вытекающие из анализа и обобщения.

Выводы диссертации Кривобока А.А. являются логичным завершением изучения патогенеза иммунологических нарушений, выявленной связи между изменением показателей клеточного и гуморального иммунитета и степени и тяжести опухолевого процесса при раке предстательной железы. Результатом проведенного исследования являются разработанные методики прогнозирования степени и тяжести опухолевых заболеваний предстательной железы, обеспечивающие простоту проведения и высокую степень достоверности.

Практические рекомендации убедительны. Они являются квинтэссенцией соответствующих разделов работы и полностью отвечают поставленным задачам исследования.

Список литературных источников ёмкий. Он содержит основные русскоязычные и зарубежные печатные работы, преимущественно, за последние 5-10 лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Результаты, представленные в диссертационном исследовании Кривобока А.А., являются достоверными, базируются на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, большом объёме клинического материала, применении методик, адекватных поставленным задачам и современным методов анализа. Положения, изложенные в диссертации вытекают из всесторонне изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с данными современной литературы.

Новизна научных положений основана на результатах большого анализа источников научной литературы. Кривобоком А.А. уточнены, обобщены, расширены и систематизированы научные представления патогенетических механизмах формирования иммунологических нарушений у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы. Автором впервые проведена комплексная оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета при различной степени злокачественности опухолевого поражения предстательной железы. Кривобоком А.А. продемонстрирована роль цитокинов, интерлейкинов и ФНО- α в механизмах противоопухолевой защиты и стимуляции опухолевой пролиферации у больных с доброкачественным и злокачественным поражением 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 возникли не принципиальные замечания:

1. Ввиду того, что цитокинемия играет важную роль в темпах прогрессии опухолевых заболеваний предстательной железы, представляется важным вычленение отдельным пунктом раздела 1 актуальных данных о цитокинах.

2. В подразделе 1.4, для большей наглядности, было бы уместным данные о чувствительности и специфичности анализируемых современных методов

диагностики опухолевых заболеваний предстательной железы представить в виде сравнительной таблицы.

3. Представляется не целесообразным совмещение в рисунке 2.3 результатов оценки по шкале Карновского и шкале ECOG. Для простоты восприятия информации было бы более правильным разделить данную информацию на 2 рисунка и представить их в виде круговых диаграмм.

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

В качестве дискуссии, хотелось бы выяснить изучались ли в исследовании другие опухолевые заболевания предстательной железы? Если да, то какие клинические результаты были Вами получены?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кривобока Александра Александровича на тему «Патогенез иммунологических нарушений и прогноз течения опухолевых заболеваний предстательной железы» посвящена актуальной проблеме современной медицины и является полностью завершенным научным исследованием. По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ (12), в том числе 7, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Объем диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По актуальности темы, научной новизне, патогенетической направленности, практическому значению и методическому уровню работа Кривобока А.А. соответствует критериям, установленным п. 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология и 14.01.23 - урология.

Профессор кафедры госпитальной хирургии,

урологии и онкологии ГУ ЛНР

«Луганский государственный

им. Святителя Луки

доктор медицинских наук, профессор



Пепенин В.Р.

Государственное учреждение
Луганской Народной Республики
«Луганский государственный
университет им. Святителя Луки»
91045, Российская Федерация,
Луганская Народная Республика,
г.Луганск, Ленинский район,
кв.50-летия Обороны Луганска, дом 1Г
+380721114114
kanclgmu@mail.ru

Я, Пепенин Владимир Разумникович даю согласие на автоматизированную
обработку персональных данных Владимир

Подпись Пепенина Владимира Разумниковича, доктора медицинских наук
заверяю

Машаевский отдел кадров Александр М.В.

