

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Алиевой Севил Багатуровны на диссертационную работу Седовой Елены Сергеевны на тему: «Эффективность фотобиомодуляции для профилактики и лечения осложнений лучевой и химиолучевой терапии у больных раком орофарингеальной области», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Седовой Е.С. посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме профилактики и лечения мукозитов слизистой оболочки полости рта, развивающихся в процессе лучевого и химиолучевого лечения больных раком полости рта и глотки.

Заболеваемость населения злокачественными новообразованиями полости рта и глотки как у мужчин, так и у женщин постоянно возрастает в течение последних 10 лет. Наиболее часто применяемым методом лечения данной патологии является лучевая и химиолучевая терапия. Радиационно-индуцированный мукозит существенно осложняет проведение радикального лечения у этой категории пациентов, являясь лимитирующим видом токсичности. Несмотря на внедрение современных технологий планирования лучевой терапии, нежелательные явления тяжелой степени по-прежнему могут возникать у значительного количества пациентов, получающих химиолучевую терапию по радикальной программе. Исходя из этого, разработка эффективного и доступного локального метода профилактики и лечения мукозита в процессе лучевой и химиолучевой терапии является актуальной и значимой задачей современной радиационной онкологии.

Низкоинтенсивное лазерное/светодиодное излучение (фотобиомодуляция) уже более 30 лет применяется в медицине благодаря своему противовоспалительному, иммуномодулирующему, стимулирующему

регенерацию действию. Фотобиомодуляция показала хорошие результаты в качестве метода коррекции мукозита, однако параметры светового воздействия в различных исследованиях варьировались в очень широком диапазоне, а оценка его эффективности проводилась только на основании жалоб пациента и визуальных изменений слизистой оболочки. Для объективной оценки эффективности метода диссертантом был использован метод оптической когерентной томографии, которая позволяет получать изображения с разрешением 10-15 мкм в режиме реального времени. Таким образом, диссертационная работа Е.С. Седовой, посвященная разработке объективного метода оценки эффективности различных параметров фотобиомодуляции и подбору оптимальных параметров светового воздействия для профилактики и лечения мукозита, отличается несомненной новизной и актуальностью.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность полученных автором результатов не вызывает сомнений, подтверждается всесторонним, подробным анализом полученных результатов, личным участием и опытом автора в выполнении работы, а также адекватной статистической обработкой полученного материала.

Достоверность результатов подтверждается проведением исследования на достаточном количестве пациентов в исследуемых группах (37, 36 и 33 пациента, общим количеством 106 больных).

Научная новизна и практическая значимость исследования

Целью диссертационной работы Е.С. Седовой является повышение эффективности профилактики и лечения мукозита слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии посредством применения фотобиомодуляции низкой плотности энергии при контроле методом оптической когерентной томографии.

Автором впервые разработан и реализован в клинической практике метод коррекции мукозита фотобиомодуляцией при исключаяющей тепловые

эффекты излучения плотности энергии менее 1 Дж/см². Воздействие на слизистую оболочку проводилось излучением красного и ближнего инфракрасного диапазона. Ключевым моментом работы является сравнение эффективности фотобиомодуляции длиной волны 635 нм и 780 нм. В работе впервые проведен мониторинг микроструктуры и микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии методом оптической когерентной томографии и показаны особенности реакции слизистой оболочки от степени тяжести мукозита, плана облучения, а также индивидуальных особенностей слизистой.

Работа является важной с точки зрения клинической практики, поскольку в ее рамках был разработан эффективный метод профилактики и лечения мукозита, с помощью которого удалось существенно снизить частоту и тяжесть побочных эффектов облучения. Фотобиомодуляция позволяет увеличить время до появления первых признаков осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта, уменьшить длительность мукозита третьей степени тяжести и сократить потребность в анальгезирующих препаратах для купирования болевого синдрома, вызванного мукозитом слизистой оболочки полости рта и глотки. Многофункциональная оптическая когерентная томография позволяет в ранние сроки после начала лучевой терапии предсказать степень тяжести лучевой реакции у конкретного пациента, что позволяет запланировать более активную профилактику мукозита. Изменения микроциркуляторного русла, выявленные методом оптической когерентной томографии, позволяют оценить особенность реакции в зависимости от подведенной дозы лучевой терапии, что определяет появление новых возможностей в понимании патогенеза лучевой реакции со стороны слизистой оболочки.

Все перечисленное определяет несомненную научную ценность и практическую значимость диссертационной работы Седовой Е.С.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому принципу, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал изложен на 105 страницах печатного текста, содержит 7 таблиц и 26 рисунков. Список литературы состоит из 121 наименования, в том числе 18 отечественных и 103 зарубежных источников.

Во введении отражена актуальность рассматриваемой темы, аргументированы цель и задачи исследования, подчеркнута научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы подробно представлено современное состояние проблемы токсичности лучевой и химиолучевой терапии у больных раком полости рта и глотки. Подробно рассмотрен механизм развития мукозита слизистой оболочки. Представлены существующие в настоящее время методы профилактики и лечения данного осложнения и показано преимущество нефармакологических методов, в особенности фотобиомодуляции. Подробно рассмотрены механизмы биологического действия низкоинтенсивного излучения оптического диапазона. Проведен анализ возможностей клинического применения фотобиомодуляции для коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта, который показал широкий разброс параметров лазерного или светодиодного воздействия, что затруднило выбор наиболее оптимального и соответственно сравнение полученных результатов между собой. Также подробно изложены предпосылки для поиска объективного метода определения эффективности различных профилактических и лечебных воздействий на слизистую оболочку. Представлено преимущество применения в качестве данного метода многофункциональной оптической когерентной томографии. Показаны возможности реализации оптической когерентной томографии (ОКТ) для оценки микроструктуры слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой

и химиолучевой терапии, и применение ОКТ для предиктивной оценки степени тяжести мукозита. Рассмотрена возможность использования ОКТ для оценки микроциркуляции слизистой оболочки. В целом обзор достаточно полно излагает современное состояние проблемы радиационного мукозита в процессе лучевой и химиолучевой терапии у больных раком орофарингеальной области, написан хорошим научным языком и использует современные источники информации.

Во второй главе представлены критерии включения и исключения из исследования, дана подробная характеристика больных, включенных в исследование. Представлены режимы лечения больных раком орофарингеальной области. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы в зависимости от метода коррекции мукозита. Пациенты, которым проводилась коррекция мукозита по стандартам клиники (37 человек) составили контрольную группу. Пациенты, которым проводилось дополнительное воздействие на слизистую оболочку полости рта фотобиомодуляцией были разделены на 2 группы в зависимости от параметров светодиодного воздействия: в группу воздействия фотобиомодуляцией длиной волны 635 нм вошли 36 человек, в группу воздействия фотобиомодуляцией длиной волны 780 нм вошли 33 человека. Подробно представлены все параметры фотобиомодуляции. Описаны методики коррекции мукозита и клиническая оценка тяжести побочных эффектов. Часть пациентов была дополнительно обследована методом многофункциональной оптической когерентной томографии, дана характеристика данных пациентов. Подробно описана характеристика прибора, особенности построения ОКТ-изображений и процесс ОКТ-мониторинга. В главе приведен иллюстрированный пример анализа ОКТ-изображений для расчета скорости снижения разницы в интенсивности сигнала от разных слоев на ОКТ изображении, что отражает скорость развития лучевой реакции и позволяет предсказать степень ее тяжести. Также представлены параметры оценки реакции микроциркуляторного русла

слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии. Представлены методы статистической обработки полученных результатов и использованное программное обеспечение.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. В первом разделе главы проведен анализ клинической эффективности различных режимов коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта. Учитывались такие критерии, как частота и тяжесть мукозита, время до появления первых клинических признаков реакции слизистой оболочки на облучение, продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени у каждого пациента, а также необходимость в назначении обезболивающих препаратов. Показано статистически значимое преимущество фотобиомодуляции длиной волны 635 нм за счет статистически значимой меньшей частоты мукозита третьей степени и большего по сравнению с группой стандартной коррекции количества пациентов, завершивших лечение без осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта. Отмечена большая эффективность фотобиомодуляции длиной волны 635 нм (по сравнению с группой стандартной коррекции и группой с воздействием фотобиомодуляции длиной волны 780 нм) как метода профилактики мукозита, поскольку ее использование позволяет «отодвинуть» начало мукозита на более поздний срок. Также фотобиомодуляция длиной волны 635 нм позволила статистически значимо уменьшить продолжительность третьей степени мукозита до 4-х дней по сравнению с группой стандартной коррекции, где медиана составила 9 дней. Показано преимущество применения фотобиомодуляции для снижения уровня боли и соответственно количества используемых анальгетических препаратов, особенно наркотических анальгетиков, у пациентов, получающих лучевую и химиолучевую терапию по поводу рака полости рта и глотки, что облегчает жизнь как пациента, так и врача. Эффективность всех методов коррекции продемонстрирована клиническими примерами.

Во втором параграфе третьей главы подробно описаны результаты визуальной оценки и численной обработки структурных ОКТ-изображений и ОКТ-микроангиограмм. Анализ структурных ОКТ-изображений продемонстрировал, что скорость снижения контраста в ранние сроки после начала облучения позволяет предсказать степень тяжести мукозита у конкретного пациента. Впервые в мире ОКТ-микроангиография продемонстрировала два типа сосудистой реакции в ответ на воздействие ионизирующего излучения, что вносит свой вклад в понимание патогенеза мукозита. Оба типа сосудистой реакции иллюстрированы клиническими примерами и совокупными данными по группе. Показано, что отсутствует зависимость реакции микроциркуляторного русла от метода коррекции мукозита. В целом результаты исследования изложены четко и последовательно, удобно представлены для восприятия в виде таблиц, хорошо иллюстрированы убедительными клиническими примерами.

В разделе «Обсуждение» автор проводит сопоставление полученных результатов с данными, полученными в ходе ранее проведенных исследований, и делает обоснованное заключение о достаточно высокой эффективности предложенной методики коррекции мукозита, а также о возможности использования многофункциональной оптической когерентной томографии в качестве метода мониторинга состояния слизистой оболочки полости рта.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, логичны и обоснованы результатами исследования. Практические рекомендации могут быть реализованы во всех медицинских учреждениях, оснащенных оборудованием соответствующего уровня.

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, а также 9 тезисов в отечественной и зарубежной печати и 1 глава в монографии; публикации полностью отражают содержание выполненной работы. Автореферат

построен по традиционной схеме, полностью соответствует структуре и основным положениям диссертации. Форма изложения, представленные таблицы и рисунки, а также его объём соответствуют требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук. Необходимо отметить высокое качество оформления работы и почти полное отсутствие опечаток.

Основные результаты диссертации используются в практической работе радиологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (603126 Нижний Новгород, ул. Деловая 11/1), а также при обучении врачей и клинических ординаторов в рамках программ ординатуры и повышения квалификации кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики Приволжского исследовательского медицинского университета (ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, 603105 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 10/1).

В отношении работы имеются следующие вопросы:

1. Почему для профилактики мукозита в группах фотобиомодуляции длиной волны 635 нм и 780 нм использовалась различная мощность светового воздействия?
2. Во все группы коррекции мукозита включались как больные, получавшие только лучевую терапию, так и пациенты, получавшие химиолучевую терапию. Хотелось бы видеть результаты оценки эффективности фотобиомодуляции в зависимости от режима лечения (лучевая или химиолучевая терапия). Проводился ли такой анализ?
3. Как вы объясните различие реакции микроциркуляторного русла на облучение у разных пациентов?

Данные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общее высокое качество работы и ее положительную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертационная работа Седовой Елены Сергеевны на тему: «Эффективность фотобиомодуляции для профилактики и лечения осложнений лучевой и химиолучевой терапии у больных раком орофарингеальной области», выполненная под руководством д.м.н. Масленниковой Анны Владимировны по специальности 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия является научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения и выполнено практическое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности профилактики и лечения мукозита слизистой оболочки в процессе лучевой и химиолучевой терапии у больных раком орофарингеальной области с использованием фотобиомодуляции низкой плотности энергии.

По актуальности, объёму исследования, научной новизне и практической значимости диссертация Седовой Е.С. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013г., № 842 (с изменениями от 21.04.2016г., № 335) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая, терапия.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник
отделения радиотерапии НИИ КиЭР
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, д.м.н.

Алиева С.Б.

Подпись д.м.н. Алиевой С.Б. заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
Кандидат медицинских наук



Кубасова И.Ю.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24
e-mail: info@ronc.ru тел.: 8-499-324-24-24

24.12.2021