

ОТЗЫВ

официального оппонента, руководителя медицинского центра ООО «ЭВИМЕД», доктора медицинских наук, заслуженного врача Российской Федерации Гладкова Олега Александровича на диссертационную работу Хайталиевой Назокат Раджабовны «Оптимизация лечения неходжкинских лимфом у детей. Профилактика и коррекция энтеральных осложнений», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.3.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность. Каждый год в мире регистрируется 400 000 новых случаев рака у детей и подростков, и лимфомы занимают значительную долю в структуре онкопатологии. В свою очередь, неходжкинские лимфомы (НХЛ) у детей в возрасте до 15 лет НХЛ находятся на пятом месте по распространенности диагнозом детского рака, и на них приходится примерно 7% онкологических заболеваний у детей в развитых странах.

Смертность детей от злокачественных новообразований, несмотря на достижения медицины, находятся на достаточно высоком уровне (3,5 на 100 000 детей в возрасте 0-17 лет), как и доля пациентов, выявленных на распространенных 3-4 стадии.

В странах с высоким уровнем дохода, где, как правило, доступны комплексные услуги, от рака излечиваются более 80% детей. В странах с низким и средним уровнем дохода излечение, согласно оценкам зарубежных авторов, наступает только в 15-45% случаев [143, 177].

Республика Таджикистан является регионом высокой рождаемости с относительно неблагоприятными социальными условиями и низким материальным доходом большей части населения. В республике наблюдается высокий рост заболеваемости у детей злокачественными новообразованиями, при этом до 75% из них имеют лимфоидное происхождение.

Высокие показатели летальности онкопедиатрических пациентов в регионах с низкими уровнями доходов обусловлены низким уровнем

диагностических мероприятий или их запоздалым характером, отсутствием доступа к полноценной медицинской помощи и смертностью, вследствие прогрессирования опухоли, индуцированных химиотерапией осложнений и высокой частоты рецидивов.

Вышеизложенное обосновывает правильность выбора автором направления исследования в решении поставленных вопросов и еще раз подтверждает актуальность и сложность данного вопроса.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые в Республике Таджикистан подробно изучена структура заболеваемости злокачественными новообразованиями среди детского населения, с акцентом на анализ показателей НХЛ. Было выявлено, что НХЛ стабильно занимает 6-8 ранговое место в общей структуре онкологической патологии по Республике Таджикистан среди всех возрастных групп, и ведущее – среди детского населения по данным за 2012-2018гг. Детальный анализ показателей заболеваемости НХЛ показал тенденцию к росту, что возможно связано как с улучшением ранней диагностики данного заболевания, так и с истинным ростом в связи с рядом экологических и других неблагоприятных факторов воздействия внешней среды. Автором впервые дана оценка эффективности ранее принятым режимам химиотерапии НХЛ у детей, характеру осложнений специального лечения. С целью улучшения результатов лечения НХЛ и снижения частоты осложнений полихимиотерапии, внедрен и адаптирован современный протокол терапии НХЛ - BFM NHL-90, а также разработан алгоритм коррекции и профилактики энтеральных химиоиндуцированных осложнений. Автор, также, впервые в Республике Таджикистан внедрил исследование онкомаркера лактатдегидрогеназы и изучил его прогностическая роль при НХЛ. Проведена сравнительная оценка результатов лечения, частоты осложнений полихимиотерапии НХЛ и выживаемости детей, а практическому

здравоохранению предложен разработанный алгоритм по профилактике и коррекции энтеральных осложнений полихимиотерапии НХЛ у детей.

Теоретическая и практическая значимость исследования состоит в том, что полученные результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, внедрены и широко используются в деятельности отделения детской онкологии ГУ «РОНЦ» и областном онкологическом центре.

Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для использования в лечебных протоколах учреждений онкологического и онкогематологического профиля, где проводят химиотерапевтическое лечение пациентам детского возраста. Также полученные результаты могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедр онкологии медицинских ВУЗов республики.

Краткая характеристика работы

Диссертация написана доступным и профессиональным языком, с использованием принятой терминологии. Работа изложена на 129 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего работы 56 авторов из стран СНГ и 123 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 18 таблицами.

Во введении Хайталиева Н.Р. убедительно обосновывает актуальность изучаемого вопроса. Цель исследования поставлена конкретно, задачи полностью соответствуют поставленной цели. Основные положения, новизна и практическая значимость выполненной работы достаточно аргументированы, сформулированы лаконично, полностью соответствуют теме работы, и имеют доказательную основу.

Обзор литературы изложен на 30 страницах и свидетельствует о глубоком анализе изучаемого вопроса в целом, имеется достаточное количество ссылок на литературные источники последних 10 лет, что дает представление о

современном состоянии темы диссертации. Диссертант указывает на нерешенные вопросы, из которых логично вытекает необходимость проведения настоящего исследования.

Глава 2 «Материал и методы исследования» включает полную и конкретно изложенную характеристику 166 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом «неходжкинская лимфома». В ходе исследования больные были разделены на две группы – группу сравнения составили 81 пациент, получивший химиотерапевтическое лечение согласно ранее принятым протоколам ХТ НХЛ: АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР, без профилактики и коррекции осложнений основной терапии. Основная группа распределена на подгруппу А (42 пациента, которым были применены профилактические и коррекционные мероприятия на фоне ранее принятых протоколов лечения НХЛ), и подгруппу Б (43 ребенка, которым впервые применен протокол ВFM-90-NHL в сочетании с профилактикой и коррекцией осложнений ХТ). Методы исследования являются современными, информативными, адекватны поставленным задачам и позволяют получить обоснованные выводы.

В 3 и 4 главах проведен анализ заболеваемости детского населения НХЛ в Таджикистане за 2012-2018 гг., где выявлено, что НХЛ по частоте лидируют в возрастных группах 0-4 и 5-14 лет, основной пик заболеваемости приходился на возраст 5-14 лет, локализованные (ранние) формы (I-II стадии) обнаруживаются в 72,1-86,0% случаев, показатели заболеваемости с 2012 года увеличились с 1,2 на 11 тыс. детского населения до 1,6 в 2018 году.

Далее диссертант приводит данные об эффективности лечения НХЛ у детей ранее применявшимися протоколами химиотерапии, в результате которых ремиссия имела место лишь в 29,7% случаях, прогрессирование злокачественного процесса и продолженный рост – в 44,4 и 55,5% случаев, соответственно. Отмечены высокие доли случаев нарушения ритма лечения и летальности - в 80,2 и 70,3% случаев, соответственно. Основным осложнением

терапии НХЛ были различные виды энтеральной недостаточности, и наиболее частым проявлением ее была диарея, которая встречалась в 81,5%.

Диссертант предлагает алгоритм профилактики и коррекции энтеральных осложнений ХТ у детей с НХЛ с учетом возможностей практического здравоохранения, основанный на исследованиях микробиотического содержимого у пациентов на всех этапах специальной терапии с соответствующей коррекцией выявленных нарушений. Применяя данный алгоритм, автор анализирует эффективность лечения НХЛ в двух подгруппах – с применением ранее применявшихся протоколов ХТ (АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР) и с внедрением протокола BFMNHL90. Это позволило существенно снизить частоту эпизодов диареи, пареза кишечника, а сочетание новых подходов к терапии НХЛ в виде протокола BFMNHL90 с профилактикой и коррекцией ЭН позволило предотвратить большинство грозных осложнений, и тем самым значительно увеличить долю выживших, и снизить количество умерших: снижение числа умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б, что также отразилось на показателях общей выживаемости.

Проведен корреляционный анализ эффективности применения маркера лактатдегидрогеназы в качестве эффективного индикатора в диагностике, мониторинге эффективности лечения и прогноза заболевания у детей с НХЛ.

Заключение написано на 9 страницах и в целом кратко отражает содержание проведенной работы.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически доказаны и вытекают из поставленных цели и задач исследования. Достоверность их не вызывает сомнений.

Автореферат отражает основные положения диссертационного исследования, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

Минобрнауки Российской Федерации., оформлено 1 рационализаторское предложение и 3 акта внедрения в практическую деятельность.

Оформление диссертации не вызывает замечаний. Однако в работе содержатся отдельные грамматические и стилистические ошибки. Указанные недостатки не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хайталиевой Назокат Раджабовны «Оптимизация лечения неходжкинских лимфом у детей. Профилактика и коррекция энтеральных осложнений», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.3.6. Онкология, лучевая терапия, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и рекомендаций осуществлено решение научно-практической задачи – улучшение результатов лечения у онкопедиатрических больных, страдающих НХЛ, путем разработки и внедрения алгоритма профилактики и коррекции энтеральных осложнений химиотерапии и использования современного протокола в специальном лечении данной патологии. По своей актуальности, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.3.6. Онкология, лучевая терапия.

**Руководитель медицинского центра
ООО «ЭВИМЕД»,
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук**



Гладков О.А.

454048, Медицинский центр «Эвимед», г. Челябинск, ул. Блюхера 9-В.
Телефон +7 (351) 220-12-22. E-mail: info@evimeds.ru.

Подпись д.м.н. Гладкова О.А. заверяю



*Н.В. Караваева судья кадров
ООО «ЭВИМЕД»*

Н.Н. Мероверая