

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, научного сотрудника ООО «Пайрави Сино 2000» Ахмедовой Заррины Баходуровны 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 темы исследования

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) находятся на третьем месте в структуре детской онкологической заболеваемости и являются весьма гетерогенной группой опухолей, имеющей различные иммуноморфологические и клинические особенности. На них приходится около 8% всех злокачественных новообразований у детей с ежегодной тенденцией к росту данного показателя.

Достижения последних лет позволили разработать и внедрить высокоэффективные протоколы химиотерапии. Однако, главной проблемой данных пациентов является улучшение показателей специальной терапии без увеличения ее поздних осложнений. В связи с этим, профилактика и коррекция осложнений химиотерапии злокачественных опухолей остается одной из актуальных проблем детской онкологии.

Согласно статистическим данным, в Таджикистане также наблюдается высокий рост заболеваемости детей злокачественными новообразованиями лимфоидного происхождения – более 80% случаев от всего количества впервые выявленной онкопатологии. Помимо запущенных случаев, основными причинами смертельных исходов у данных больных являются химиоиндуцированные инфекционные осложнения, энтеральная недостаточность, миелотоксический синдром, приводящие к нарушению ритма специальной терапии и к прогрессированию злокачественного процесса.

По данным многих авторов – именно инфекционные и энтеральные осложнения являются лидирующими, и выступают причинами летальных исходов и сокращения периода выживаемости у детей с НХЛ. Нарушение кишечного микробиоценоза является пусковым механизмом в данном процессе, что диктует необходимость и важность коррекции микробиоценологических нарушений у детей с НХЛ. В развитых странах сопроводительная и коррекционная терапия поставлена на высокий уровень и сопровождается значительными расходами системы здравоохранения. Если говорить о развивающихся странах, с ограниченными ресурсами, то конечно остро стоит вопрос поиска доступных возможностей прогнозирования, диагностики, профилактики, коррекции химиоиндуцированных осложнений при НХЛ, что является чрезвычайно актуальным.

Таким образом, своевременные, научно-обоснованные, адаптированные к системе местного здравоохранения, профилактические и терапевтические мероприятия помогут уменьшить тяжесть и частоту энтеральных осложнений у детей, страдающих НХЛ, снизить смертность, улучшить качество жизни, как в процессе лечения, так и вне его, снизить бремя экономических расходов родителей, сократить сроки пребывания в стационаре, и избежать нарушения ритма химиотерапии.

В связи с этим, проведение исследования по поиску путей оптимизации лечения неходжкинских лимфом, профилактики и коррекции энтеральных осложнений ХТ у детей, является актуальным, своевременным и социально значимым.

Достоверность выводов и результатов исследования

В работе использованы данные отчетных форм №7 («Отчёт о заболеваниях злокачественными новообразованиями») и №35 («Отчёт о контингентах больных злокачественными новообразованиями») за 2012-2018гг., результаты ретроспективного исследования 81 больного, и проспективного исследования больных, численностью 85 человек. В виду недостаточных экономических ресурсов иммуногистохимическое исследование фенотипа опухоли проводилось лишь в настоящем

исследовании всем пациентам основной подгруппы Б (n=43) в условиях лаборатории высокоспециализированного онкологического учреждения Российской Федерации (НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина). Все исследования проводились на сертифицированном оборудовании. Традиционные методы клинического (общеклинические, определение ЛДГ, морфологические) и инструментального исследований были осуществлены в условиях ГУ «Республиканский онкологический научный центр» на специализированном оборудовании. Бактериологическое исследование кишечного содержимого с качественной и количественной оценкой микробиоты и определением чувствительности к антибактериальным средствам до, в процессе и после химиотерапии НХЛ проводилось в лабораторно-диагностическом центре «Диамед» (Душанбе).

Результаты диссертационной работы получены лично автором. Все методики подробно описаны в работе. Выполнена необходимая статистическая обработка с применением современного программного обеспечения. Достоверность результатов проведенного исследования сомнений не вызывает. Выводы диссертации соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная новизна

В Республике Таджикистан изучена структура заболеваемости злокачественными новообразованиями, и, в частности, НХЛ у детей. Впервые дана оценка эффективности лечения НХЛ у детей, а также изучена структура и частота осложнений специальной терапии. С целью улучшения результатов специального лечения и снижения частоты осложнений полихимиотерапии, детям, страдающим НХЛ, применен современный протокол терапии VFM NHL90, а также разработан и внедрен алгоритм коррекции и профилактики энтеральных осложнений ПХТ. Изучена прогностическая роль показателя лактатдегидрогеназы. Проведена сравнительная оценка результатов лечения, частоты осложнений химиотерапии НХЛ и показателей выживаемости.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы: заключается в том, что полученные результаты, выводы и практические

рекомендации, представленные в диссертации, внедрены и широко используются в деятельности отделения детской онкологии ГУ «Республиканский онкологический научный центр» и отделения детской онкологии Областного онкологического центра Согдийсой облсти.

Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для использования в лечебных протоколах учреждений онкологического и онкогематологического профилей, где проводят химиотерапевтическое лечение онкопедиатрических пациентов, а также в учебном процессе кафедр онкологии медицинских ВУЗов республики.

Структура диссертации

Диссертация занимает 130 страниц машинописного текста, включает 46 рисунков и 18 таблиц. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего работы 57 авторов из стран СНГ и 121 иностранных авторов.

Во введении обоснована актуальность исследования. Сформулированы цель и 4 актуальные задачи. Определены научная новизна работы и ее практическая значимость. Представлены положения, выносимые на защиту.

В I главе представлен обзор литературы, где подробно описаны данные о заболеваемости и смертности НХЛ в мире, странах СНГ. Автор показал, что проблемы, связанные с онкологической заболеваемостью НХЛ имеет значительная часть детского населения, как в развитых странах, так и в развивающихся. Однако, показатели летальности от НХЛ были вдвое больше в странах со средним и низким уровнем дохода. В обзоре также представлены современные представления о классификации, факторах риска и прогноза НХЛ. Автором анализирована эффективность лечения НХЛ у детей за последние десятилетия, и определены наиболее эффективные современные подходы в данном вопросе для каждого фенотипа. Представлены данные о роли онкомаркера лактатдегидрогеназы в диагностике, прогнозе и мониторинге эффективности лечения НХЛ у детей. Основная часть литературного обзора посвящена осложнениям специальной

терапии НХЛ в детском возрасте, а именно энтеральным нарушениям, мерам их профилактики и коррекции, роли про- и пребиотиков. Диссертант указывает на нерешенные вопросы, из которых логично вытекает необходимость проведения настоящего исследования.

Глава 2 на 16 страницах машинописного текста содержит описание материала и методов, используемых в диссертационной работе. В соответствии с целью и задачами исследования автором проведен анализ распределения по регионам республики, возрасту, гистологическому варианту, стадиям, фенотипу опухоли. Для оценки показателей заболеваемости ЛХ в Таджикистане использованы отчетные формы №7 и 35.

Анализ кишечного содержимого с качественной и количественной оценкой микробиоты и определением чувствительности к антибактериальным средствам проводились до, в процессе и после ХТ, с использованием классификации дисбиотических нарушений толстокишечного содержимого. Определение уровня ЛДГ проводилось всем 85 пациентам основной группы до лечения, после 2, 4 курсов ПХТ и через 3 месяца после окончания специального лечения с целью прогноза и мониторинга эффективности проведенной терапии.

Непосредственные результаты лечения оценивались в соответствии с рекомендациями EORTC. Отдаленные результаты лечения оценивались по общей выживаемости по методу Каплан-Мейера со сравнением кривых по F-критерию Кокса. Результаты исследования обработаны статистически при помощи пакета прикладной статистики «STATISTICA 6.0» Используемые автором методы статистической обработки адекватны и корректны.

Глава 3 содержит 43 страницы и состоит из семи подразделов, в которых автор подробно описывает полученные результаты собственных исследований, приводит необходимые иллюстрации. В первом подразделе представлены результаты исследования заболеваемости НХЛ среди детского населения в Таджикистане. Отмечено увеличение заболеваемости с 1,2 на 100 тыс. детского населения в 2012 году до 1,6 на 100 тыс. населения детского возраста в 2018 году.

Во втором подразделе освещены результаты ретроспективного анализа лечения НХЛ у детей по ранее утвержденным протоколам, который выявил, что 80,2% больных получали лечение с нарушением ритма в связи с грозными осложнениями, способствующие резистентности опухоли к ПХТ, продолженному росту и низким показателям выживаемости - из 81 пациента выжили лишь 21 (29,7%). Показатель 1-годичной выживаемости составил 77%, 2-летней – 28%, 3-х летней - 13% пациентов. В третьем подразделе диссертант предлагает разработанный и адаптированный алгоритм по профилактике и коррекции энтеральной недостаточности у детей с НХЛ. В четвертом, пятом и седьмом подразделах показаны результаты внедрения данного алгоритма, что позволило улучшить результаты лечения НХЛ и снизить частоту энтеральных осложнений до 28% в подгруппе В, по сравнению с контрольной и подгруппой А – 70,3 и 40,5%, соответственно. Снижение частоты осложнений позволили вдвое снизить частоту нарушений ритма лечения с 80,2% в контрольной группе до 40,4% в подгруппе А и до 18,6% случаев в подгруппе В. Полученные результаты лечения НХЛ у детей с использованием протокола VFMNHL90 в подгруппе Б позволили достичь длительной ремиссии заболевания у 37(86%), снизить число умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б и в разы повысить долю выживших. Динамический показатель 1-годичной выживаемости составил 97%, 2-летней – 53%, рубеж в 3 года преодолели 49% пациентов.

Корреляционный анализ на наличие прямых связей между показателями ЛДГ и размером первичной опухоли, стадией заболевания, и степенью ЭН в виде диареи; и обратных связей с количеством ББ и показателями выживаемости, представлен в 6 подразделе третьей главы. Полученные данные еще раз подтвердили важную роль исследования ЛДГ у пациентов с НХЛ как дополнительного эффективного инструмента в диагностике, прогнозе, мониторинге эффективности лечения и наблюдения.

По итогам работы сформулировано 4 вывода, полностью соответствующих содержанию и полученных автором результатам. Из

полученных выводов следуют практические рекомендации. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы. Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Хайталиевой Назокат Раджабовны «Оптимизация лечения неходжкинских лимфом у детей. Профилактика и коррекция энтеральных осложнений» является законченной самостоятельной научной работой. Полученные результаты улучшат эффективность лечения и значительно снизят частоту химиоиндуцированных осложнений у онкопедиатрических пациентов, страдающих неходжкинскими лимфомами, а также, послужат предпосылкой для внедрения разработанных рекомендаций по профилактике и коррекции энтеральных осложнений у данной категории больных в практическое здравоохранение. По актуальности, новизне, объему проведенных исследований и научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 декабря 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.3.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Научный сотрудник

ООО «Пайрави Сино 2000» МЗ и СЗН РТ

кандидат медицинских наук,

Ахмедова З.Б.

Подпись к.м.н. З.Б. Ахмедовой «Заверяю»

начальник отдела кадров ООО

«Пайрави Сино 2000» МЗ и СЗН РТ



Одинаев Б.К.

724026, ООО «Пайрави Сино 2000», Таджикистан, г. Душанбе, проспект И.Сомони, 59/1.

Телефон +992 987770766.