

«Утверждаю»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



OKS

О.И. Кит

«27» *июль* 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Хайталиевой Назокат Раджабовны на тему: «Оптимизация лечения неходжкинских лимфом у детей. Профилактика и коррекция энтеральных осложнений», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.3.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Н.Р. Хайталиевой посвящена изучению серьезной проблемы детской онкологии – улучшению результатов лечения неходжкинских лимфом (НХЛ), оптимизации профилактических и лечебных мер осложнений на этапах терапии.

Внедрение в рутинную практику программного лечения неходжкинских лимфом у детей позволяет добиться высоких показателей выживаемости пациентов, а адаптированное сопроводительное лечение значительно снизить риски развития различных нежелательных явлений, в том числе и при проведении высокодозной химиотерапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями противоопухолевого лечения являются

инфекционные заболевания, частота которых зависит, в том числе и от особенностей микрофлоры собственно пациента, микробного профиля стационара и эндемичности района проживания. Как известно, Республика Таджикистан относится к числу территорий с высокими показателями заболеваемости у детей кишечными инфекциями и злокачественными новообразованиями лимфоидной системы.

Ограниченные экономические ресурсы практического здравоохранения требуют поиска путей оптимизации лечения опухолевого процесса и нежелательных явлений у детей с онкогематологическими заболеваниями. Поэтому актуальность выбранной соискателем темы диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Сформулированные автором цели и задачи исследования соответствуют современному состоянию проблемы в Республике Таджикистан.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Автором впервые изучены показатели заболеваемости НХЛ у детей в Республике Таджикистан, показывающие тенденцию к увеличению с 1,2 на 100 тыс. детского населения в 2012 году до 1,6 на 100 тыс. населения детского возраста в 2018 году. Автор предпринимает попытку систематизировать информацию о типах лимфопролиферативных заболеваний у детей Республики Таджикистан, проводит анализ результатов лечения НХЛ у детей ранее утвержденными и внедренными протоколами ХТ, дает объяснение низким показателям выживаемости. С целью улучшения результатов лечения НХЛ и снижения частоты осложнений полихимиотерапии автором был внедрен протокол терапии НХЛ (BFM NHL-90) и разработан алгоритм по профилактике и коррекции энтеральных осложнений у детей с НХЛ, с последующей сравнительной оценкой эффективности ранее применявшихся и нового подходов. Также автор впервые в республике внедрил исследование лактатдегидрогеназы с определением его роли в диагностике, мониторинге эффективности лечения, прогнозе заболевания.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Хайталиевой Н.Р., доказывается большим объемом клинического материала, использованием статистической обработки полученных результатов. Диссертационное исследование основано на результатах комплексного обследования и лечения 166 пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом «неходжкинская лимфома». Изучены показатели заболеваемости лимфом у детей в Республике Таджикистан и эффективность ранее применявшихся протоколов химиотерапевтического лечения с характеристикой его осложнений, проанализирована эффективность новых подходов в лечении НХЛ, профилактике и коррекции его осложнений, а также роль лактатдегидрогеназы в качестве маркера эффективности лечения и прогноза заболевания. Выбранные для анализа статистические методы обработки адекватны материалу и поставленным задачам. Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

Сформулированные в диссертации выводы и рекомендации представляют интерес для медицинской науки и практического здравоохранения. На основании достаточного клинического материала на модели Республики Таджикистан подтверждена эффективность разработанного автором алгоритма по оптимизации лечения НХЛ у детей, профилактике и коррекции энтеральных осложнений. Полученные результаты научно-исследовательского труда Н.Р. Хайталиевой характеризуются возможностью их внедрения в практическую деятельность онкологических учреждений Республики Таджикистан, в том числе с учетом ограниченных ресурсов здравоохранения.

Связь темы диссертации с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация Н.Р. Хайталиевой выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого Совета Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, протокол № 2 от 21 мая 2021 г.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в других научных и образовательных учреждениях

Внедрение результатов диссертационной работы Н.Р. Хайталиевой в практику, безусловно, найдет применение в специализированных учреждениях Республики Таджикистан по профилю онкология. Основные результаты работы могут быть использованы в виде методических рекомендаций для врачей онкологов и в учебном процессе кафедр онкологии медицинских ВУЗов.

Оценка содержания диссертации, её завершенности в целом

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками, 18 таблицами. Указатель литературы включает 178 источника, из них 57 отечественных и 121 иностранных.

Во введении достаточно убедительно обосновывается актуальность темы диссертации. Решение конкретно поставленных задач отвечает цели исследования. Научная новизна, практическая значимость диссертации, а также положения, выносимые на защиту, изложены корректно.

В первой главе представлен литературный обзор, где путем анализа данных литературных источников подробно освещены современные данные об эпидемиологической ситуации НХЛ в странах СНГ, Европы и США; современные взгляды на классификацию, этиологию, факторы риска и прогноз НХЛ у детей, результаты лечения данной онкопатологии, а также пути минимизации химиоиндуцированных осложнений. Из обзора литературы следует, что автор тщательно проработал литературу по изучаемому вопросу.

Во второй главе, посвященной клиническому материалу и методам исследования, автором приводятся данные 166 пациентов с диагнозом «неходжкинская лимфома», которые состояли на учете ГУ «РОНЦ» Республики Таджикистан за период 2012-2018гг. Автор представил распределение больных по возрастным периодам, по распространенности заболевания, «морфологическому» типу опухоли и проведенным методам терапии, применявшиеся методы исследования в диссертационной работе.

В третьей главе диссертации обсуждаются результаты клинических и специальных методов исследования. Автором на основании проведенного исследования изучена заболеваемость детского населения неходжкинскими лимфомами, выявлена частота встречаемости и тенденция роста доли распространенных стадий онкопроцесса за 2016-2018 года. Основную часть данной главы составляет ретроспективный анализ эффективности лечения НХЛ у детей и его осложнений в контрольной группе за 2012-2014 года согласно ранее используемым схемам лечения, где показаны неутешительные результаты: высокая частота нарушений ритма терапии и ее осложнений (до 80,2%), низкие показатели общей выживаемости (29,7%).

Далее автор представляет разработанный и внедренный алгоритм профилактики и коррекции осложнений химиотерапии в виде энтеральных нарушений, основой которого является бактериологическое исследование кишечного содержимого с определением патогенных штаммов и их чувствительности к антибактериальным препаратам до и в процессе лечения НХЛ. Анализировались полученные результаты в двух подгруппах (А и Б)

основной группы, и автор приходит к выводу, что в подгруппе А применение мероприятий по профилактике и коррекции энтеральных осложнений улучшило результаты лечения НХЛ ранее применявшимися протоколами (АСОР, АСОЕР, СНОР, СНОЕР) и снизило летальность с 70,3% в контрольной группе до 51,2% в подгруппе А, а частота диареи в подгруппе А уменьшилась до 40,5%, по сравнению 70,3% в контрольной. В подгруппе Б дети, получивших протокол ВФМННЛ90 с профилактикой и коррекцией энтеральных нарушений в разы повысилась доля выживших и снизилось число умерших пациентов с 70,3% в контрольной и 51,2% в подгруппе А, до 11,6% в подгруппе Б. Частота энтеральных осложнений снизилась до 28%, по сравнению с контрольной и подгруппой А – 70,3 и 40,5%, соответственно.

Проведен корреляционный анализ на наличие прямых связей между показателями лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и размером первичной опухоли, стадией заболевания, и степенью ЭН в виде диареи; и обратных связей с характеристикой микробиоты кишечного содержимого и показателями выживаемости. Дана сравнительная оценка различным подходам в лечении НХЛ у детей и профилактике и коррекции осложнений с анализом выживаемости данной категории пациентов. Глава иллюстрирована рисунками и таблицами.

Заключение, выводы и практические рекомендации вытекают из поставленных задач и полученных автором результатов.

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 рационализаторское предложение, 3 акта внедрения. Автореферат освещает основные положения диссертационной работы. Публикации по теме диссертации полностью отражают основную суть исследования и его научно-практическое значение.

Работа написана в классическом стиле. Большое количество иллюстрированного материала, представленного автором, информативно и в полной мере демонстрирует результаты проведенного исследования.

В тоже время, в тексте диссертации встречаются опечатки, стилистические и грамматические ошибки. Имеется ряд замечаний и вопросов по сути представленной работы:

1. Используемая автором классификация морфотипов лимфом в настоящее время не используется в практике медицинского сообщества. Необходимо пояснить выбор данной классификации в проводимом автором исследовании.
2. При анализе структуры осложнений химиотерапии НХЛ у детей автор относит сюда в том числе и «лейкемизацию головного мозга», в контрольной группе – 55,6%, в основной подгруппе А – 19%, подгруппе Б – 5%. В интерпретации этого сложно согласиться с автором, так как факт специфического поражения головного мозга скорее нужно относить к проявлениям опухолевого процесса, а не к осложнениям химиотерапии. И далее по тексту в представленном алгоритме профилактики и коррекции осложнений химиотерапии «лейкемизация ГМ» также находит свое место наравне с энтеральными нарушениями. На наш взгляд, это не корректное высказывание.
3. Известна роль лактатдегидрогеназы как одного из биохимических маркеров, характеризующих опухолевую нагрузку, также этот фактор исследуют для определения активности внеопухолевых состояний, а именно острых патологий сердца, гепатитов, тяжелых ожогов и других состояний. Проведенный корреляционный анализ ожидаемо выявил прямую связь между показателями ЛДГ, размером первичной опухоли. Кроме того, выявлена и связь с уровнем ЛДГ и степенью энтеральной недостаточности в виде диареи, и этот факт требует дальнейшего изучения и объяснения.

Высказанные замечания не носят принципиального характера. Следует отметить несомненный и весомый вклад автора в практическое здравоохранение, а именно внедрение в рутинную практику высокоинтенсивных методов терапии лимфом при своевременной коррекции наиболее значимых проблем, что позволило повысить уровень выживаемости детей с онкогематологическими заболеваниями в Республике Таджикистан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Хайталиевой Назокат Раджабовны «Оптимизация лечения неходжкинских лимфом у детей. Профилактика и коррекция энтеральных осложнений» является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решены важные научные задачи по вопросу улучшения результатов лечения НХЛ у детей и снижению энтеральных осложнений химиотерапии в условиях ограниченных ресурсов Республики Таджикистан. По объему исследований, теоретическому и практическому значению диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6.Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол № 7 от «25» июня 2022 г.

Заведующий отделением онкогематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

И.Б. Лысенко

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лысенко Ирины Борисовны
«заверю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
доктор биологических наук, доцент



Е.А. Дженкова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)

Адрес: 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; тел. + 7 (863) 200 1000; + 7 (863) 3000 200

e-mail: onko-secretar@mail.ru

сайт: <https://www.nioi.ru>