ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России Турабова Ивана Александровича на диссертацию Рощиной Н.В. на тему: «Комплексная оценка отдаленных последствий противоопухолевого лечения детей и подростков», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.

В последние десятилетия существенно улучшились результаты лечения детей со злокачественными новообразованиями. Это делает актуальным изучение последствий проведенной терапии, которые могут регистрироваться не только во время лечения ребенка, но и через многие годы после его окончания. Важно, чтобы пациенты, перенесшие в детстве злокачественные опухоли, могли вести жизнь полноценную во всех отношениях и не имели заболеваний, связанных с проведенным лечением. Длительное время проблема отдаленных последствий терапии злокачественных опухолей у детей не исследовалась. В последние годы преимущественно в иностранной литературе появляется все больше публикаций, касающихся тяжелых отдаленных осложнений лечения у пациентов, получавших противоопухолевую терапию в детском возрасте. В целом, поздние осложнения могут затрагивать эндокринную систему (гипогонадизм, снижение фертильности, гипотериоз, остеопороз, задержку роста), почечную (интерстициальные нефриты, хроническая почечная недостаточность и другие), сердечно-сосудистую (нейро-циркуляторная дистония, нарушения проводимости, миокардиодистрофии, инфаркты), легочную (пневмофиброз, бронхоэктазы) и другие системы.

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые на большом клиническом материале одного лечебного учреждения – НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проведен комплексный анализ частоты и

тяжести поздних ятрогенных осложнений противоопухолевого лечения у детей с различными злокачественными новообразованиями.

Практическая значимость работы подтверждается тем, что ее результаты внедрены в практику работы отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИИ детской онкологии и гематологии им Р.М. Горбачевой и могут быть использованы детскими онкологами других детских онкологических стационаров страны. Знание характера, частоты и тяжести отдаленных осложнений противоопухолевого лечения поможет своевременному проведению адекватных профилактических мероприятий.

Достоверность результатов исследования. Репрезентативность клинического материала, длительный период наблюдения за больными, общепринятые методики обследования и современные диагностические критерии наряду с корректной статистической обработкой данных делают полученные результаты и сформулированные на их основании выводы статистически достоверными.

Структура диссертационной работы Рощиной Н.В. написана в необычном для диссертаций стиле книжного повествования из следующих разделов: введение, материалы и методы исследования, 4 глав собственных исследований с обзором литературы в каждой, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация изложена на 141 странице печатного текста, проиллюстрирована 40 таблицами и 13 рисунками. Библиографический указатель включает 203 публикации, в том числе 23 отечественных и 180 иностранных авторов.

Во введении обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, научно-практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе изложены материалы и методы исследования. Проанализирован катамнез 160 больных, пролеченных по поводу злокачественных лимфом и основных видов экстракраниальных солидных

новообразований: нефробластомы, нейробластомы, остеогенной саркомы, саркомы Юинга, герминогенных опухолей, ретинобластомы и рака носоглотки. Лечение пациенты получали в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в период с 1979 г. по 2010 г., что вполне достаточно для получения достоверных результатов и обоснованных выводов. Длительность наблюдения за больными колебалась от 3 до 33 лет.

В начале второй главы автор дает обзор литературы по современному состоянию проблемы изменения тиреоидного гомеостаза у пациентов, излеченных от злокачественных опухолей. На основании подробного анализа литературных данных автор показывает, что среди исследователей нет единого мнения о сроках, частоте и тяжести различных нарушений функции щитовидной железы в зависимости от характера применяемого лечения. Чаще повреждение щитовидной железы возникают при попадании железы в зону облучения, но и алкилирующие химиотерапевтические препараты могут вызывать повреждение тиреоидного эпителия. Проявления тиреоидной патологии могут возникать как до начала лечения под влиянием самого заболевания, в ранние сроки после лечения и через много лет после окончания проводимой терапии. Под влиянием химио и лучевой терапии происходит как повреждение и гибель тиреоцитов, так и возникновение антител к тиреоглобулину и тиреоидной перксидазе и развитие аутоиммунноготиреоидита.

Далее автор приводит результаты собственных исследований, на основании которых делает заключение, что изменения тиреоидного гомеостата в 26,9% выявлены среди пациентов страдавших неходжкинскими лимфомами, в 16,4% с лимфомой Ходжкина и 11,5% у детей с нефробластомой и изменения могут быть вызваны только проведением химиотерапии вне зависимости от использованных препаратов. Частота нарушений тиреоидного гомеостата у пациентов с лимфомой Ходжкина, пролеченных по протоколу СПб ЛХ 05, не содержащему алкилирующих

препаратов, составила 5,3% и была существенно ниже, чем у больных, получавших терапию по протоколу DALHD 90 и схеме MOPP (40%).

Глава заканчивается обсуждением полученных результатов.

Третья глава посвящена изменениям репродуктивной системы и так же как предыдущая начинается с обзора литературы. Автор отмечает, что число пациентов, у которых выявляются изменения в репродуктивной системе, может колебаться в больших пределах в зависимости от возраста больных и характера проводимого лечения. Из факторов, влияющих наиболее значимо на функцию яичников, отмечено облучение, алкилирующие агенты, более поздний возраст начала терапии и длительность проводимого лечения.

Далее в этой главе излагаются результаты собственного обследования репродуктивной функции у пациентов, леченных в детском возрасте и отдельно рассматривается овариальный резерв у женщин, перенесших противоопухолевое лечение. Нарушения репродуктивной системы выявлены преимущественно у пациентов, получавших в детстве лечение по поводу нефробластомы, лимфомы Ходжкина и нейробластомы. Среди пациентов с опухолью Вильмса в анамнезе, повреждение гонад наблюдалось у лиц мужского пола, начавших специфическое противоопухолевое лечение в возрасте 5 лет и старше. Анализируя уровни этого гормона у конкретных больных, автор выяснил, что уровень тестостерона у лиц мужского пола, леченных в возрасте младше 5 лет соответствовал нормальным значениям, а уровень это гормона у больных, леченных в возрасте старше 5 лет составлял лишь 0,3 нг/мг. То есть «на лицо» была зависимость гипогонадизма у мужчин от возраста, в котором поводилось противоопухолевое лечение.

Автор убедительно показывает, что содержание антимюллерова гормона в сыворотке крови наиболее полно отражает состояние овариального резерва у женщин, подвергавшихся противоопухолевому лечению в детстве. Существенно более низкий овариальный резерв имели женщины, которые лечились в возрасте старше 15 лет по сравнению с

пациентками, леченными в 10-15 лет. Нарушения фертильности у женщин, связанные с использованием облучения области таза и высокодозной химиотерапии, проявляются в короткий срок после окончания лечебного воздействия. Снижение репродуктивной функции, обусловленное проведением стандартной химиотерапии с алкилирующими препаратами и без них, проявляются через годы и десятилетия и могут быть диагностированы при динамическом обследовании.

В четвертой главе, представлены изменения метаболического статуса. В обзоре литературы делается акцент на то, что изменения жирового и углеводного обмена являются одним из серьезных поздних осложнений у пациентов с лимфомами и другими солидными новообразованиями.У этих пациентов может наблюдаться развитие метаболического синдрома со всеми характерными для него симптомами – инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к углеводам, наклонностью к ожирению.

Изменения метаболического статуса, в данной работе, оценивалось по величине индекса массы тела (ИТМ). В результатах обследования автор демонстрирует, что, практически, при всех видах опухолей и преимущественно у мужчин были пациенты с избыточной массой тела и ожирением. Тогда как у женщин увеличение ИМТ преимущественно отмечено у пациенток с остеосаркомой, что связывает с ограничением двигательной активности у этих пациентов, несмотря на большое количество выполненных органосохраняющих операции. Так же вработе исследованы нарушения метаболического статуса у пациентов по уровню гипергликемии. Ни в оном случае не выявлено истинной гипергликемии с уровнем глюкозы ≥7 ммоль/л. Однако у ряда больных, получавших в детском возрасте лечение по поводу опухоли Вильмса, лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом и остеосаркомы была регистрирована тенденцию к повышению уровня глюкозы крови равное или превышающее 5,5 ммоль/л, как наиболее ранний признак нарушения углеводного обмена.

В пятой главе «Нарушение функции сердечно-сосудистой системы у пациентов, получивших лечение в детском возрасте по поводу злокачественных лимфом и солидных опухолей» представлены осложнения, большинство из которых имели функциональный характер. Автор проводит анализ данных изменений, сопоставляя с данными литературы, которые говорят, что частота возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой в некоторых исследованиях достигает 30-40 и даже 50%. Зарубежные исследователи описываются тяжелые, угрожающие жизни последствия лечения.

В данном исследовании сердечно-сосудистые осложнениятмечены всего у 15% больных. Такую низкуючастоту осложнений автор связывает, прежде всего, с низкой дозой антрациклиновых антибиотиков (средняя доза составила 180 мг/м^2) и применением дексразоксана. Кроме того, облучение средостения, являющееся вторым наиболее серьёзным фактором в развитии этих осложнений, было только у 11 из 40 обследованных больных. Все пациенты страдали лимфомой Ходжкина и не получали антрациклиновые антибиотики. И последним, но по литературным данным очень важным фактором является срок наблюдения за больными. Данные зарубежной литературы говорят о том, что его увеличением может нарастать частота и тяжесть осложнений. Этот срок у обследованных в данной работе больных был сравнительно короткий, составляя 6,7 лет.

В заключении автор подводит итоги проделанной работы, обосновав основные её положения. Глава написано лаконично, хорошим русским языком, как впрочем, и вся диссертация.

Выводы полностью соответствуют задачам исследования и полученным результатам. Объем представленной работы является достаточным для решения поставленных задач. Достоверность результатов и сделанных выводов не вызывает сомнений. Существенных замечаний по диссертации Рощиной Н.В. нет.

научно-исследовательским трудом, в которой содержится решение важных научных задач, актуальных для детской онкологии: определение частоты и тяжести развития поздних осложнений специфического противоопухолевого лечения при различных новообразованиях и их корреляции с возрастом, полом, используемыми методами лечения; изучение "вклада" химиотерапии и лучевой терапии в частоту и тяжесть поздних ятрогенных осложнений противоопухолевого лечения у детей; определение длительности диспансерного наблюдения за пациентами, получавшими противоопухолевое лечение в детстве. Актуальность, научная новизна, практическое значение работы не вызывают сомнений. Совокупность полученных автором результатов может быть квалифицирована, как новое решение актуальной научной задачи комплексного обследование пациентов "излеченных" в детстве от злокачественных лимфом и солидных опухолей с оценкой состояния тиреоидного гомеостата, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем и метаболического статуса. По своей актуальности, новизне, научной значимости соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой детской
хирургии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)
Минздрава России, д.м.н. Турабов И.А.
turaivan@yandex.ru, тел. 8-921-241-40-30

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России

163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр.Троицкий д.51

Подпись д.м.н. Турабова И.А. удостоверяю

Ученый секретарь Ученого Совета

ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)

Минздрава России, к.м.н. доцент Бондаренко Е.Г.

29.11.2016г.