

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Бланка Михаила Аркадьевича на автореферат и диссертацию Рязанкиной Аллы Алексеевны на тему «Комплексная оценка и коррекция синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома у инкурабельных больных раком молочной железы» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации обусловлена, главным образом, огромной социальной потребностью, поскольку значительная часть больных раком молочной железы остро нуждается в лечении паранеопластических синдромов, к которым относятся избранные диссертантом виды патологии. Отличительной особенностью представленной к защите диссертации является несомненная принадлежность её к классической онкологии, а не к онкологическому неореализму: один ген – один онкомаркёр – десяток диссертаций и толпы предсказателей. Работа Аллы Алексеевны Рязанкиной всецело направлена на помощь инкурабельным пациентам, по сути, самому тяжёлому контингенту онкологических больных.

Целью диссертации является повышение качества жизни инкурабельных больных раком молочной железы, основанное на исследовании ведущих механизмов синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома, и разработке патогенетических методов их коррекции. Для этого решались **пять задач**.

1. Изучить основные факторы, определяющие неблагоприятное течение больных раком молочной железы и снижающие качество их жизни.

2. Исследовать ведущие патогенетические механизмы синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома у больных раком молочной железы.

3. Оценить роль хронического системного воспаления в снижении качества жизни больных раком молочной железы.

4. Разработать метод корригирующей терапии синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома у больных раком молочной железы, и оценить его эффективность.

5. Предложить оптимальный комплекс диагностических и лечебных процедур для подбора паллиативной терапии с целью повышения качества жизни больных раком молочной железы.

Задачи исследования полностью согласуются с поставленной целью.

Научная новизна работы

Доказано, что хроническое системное воспаление является ведущим механизмом

выраженности болевого синдрома у инкурабельных больных раком молочной железы, что позволило по-новому подойти к разработке методов коррекции изученных синдромов.

Дано комплексное представление о патофизиологической взаимосвязи синдрома рак-обусловленной слабости с физическими и психическими компонентами качества жизни инкурабельных больных раком молочной железы, отличающееся от предыдущих представлений о синдроме.

Найдены объективные критерии диагностики, связанные со степенью выраженности болевого синдрома и синдрома рак-обусловленной слабости, определяющие необходимость и направленность корригирующей терапии.

В качестве замечания могу отметить, что в работе используются отдельные неудачные обороты речи, к примеру, «патологический синдром». Само понятие «синдром» предполагает наличие патологических изменений.

Научно-практическая значимость

Показана необходимость определения степени выраженности хронического системного воспаления для выбора оптимальной тактики терапии.

Подобрана поэтапная схема терапии синдрома рак-обусловленной слабости как компонента паллиативной помощи, улучшающая качество жизни онкологических пациентов.

На базе полученных результатов создан цикл тематического усовершенствования для врачей-онкологов «Выявление и коррекция основных патологических синдромов у инкурабельных пациентов на различных этапах системы оказания паллиативной помощи», в который введена новая лекция «Коррекция синдрома рак-обусловленной слабости у инкурабельных больных». Комплексная оценка синдрома рак-обусловленной слабости используется в практической работе клинико-диагностического центра ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» и в хосписах г. Санкт-Петербурга.

По результатам исследования разработаны методические рекомендации «Схемы терапии синдрома рак-обусловленной слабости» и написано учебное пособие «Синдром слабости у пациентов с прогрессирующим онкологическим процессом и коррекция в амбулаторных условиях».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наряду с другими состояниями, болевой синдром и синдром рак-обусловленной слабости значимо изменяют качество жизни инкурабельных больных раком молочной железы, отягощая их общее состояние.

2. Степень выраженности болевого синдрома и синдром рак-обусловленной слабости зависят от уровня воспалительного ответа, что определяет степень физического и психического неблагополучия, и обуславливает вектор терапии.
3. Поэтапное курсовое применение нестероидных противовоспалительных препаратов и/или моноаминергических препаратов обеспечивает повышение мышечной силы; комбинированная последовательная терапия снижает риск развития побочных эффектов препаратов при удовлетворительных клинических результатах.
4. Индивидуальный подход при обследовании и оптимизация схемы корригирующей терапии повышает качество жизни инкурабельных больных раком молочной железы.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведён аналитический обзор научной литературы, собран практически весь материал для исследования, разработана и внедрена схема лечения инкурабельных больных раком молочной железы, а также оценена эффективность проведённой терапии. Таким образом, можно заключить, что все этапы диссертационного исследования выполнены непосредственно Аллой Алексеевной.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах текста и состоит из списка сокращений, оглавления, введения, трёх глав, содержащих обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, из заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 32 рисунка и 15 таблиц. Список литературы включает 230 библиографических источников, из них 30 работ отечественных авторов и 200 – иностранных.

Оценка содержания работы

Во введении автор достаточно убедительно обосновывает целесообразность и актуальность собственного исследования, чётко формулирует его цель и задачи, определяет научную новизну полученных результатов, теоретическую и практическую значимость проведённой работы.

В первой главе представлен, по сути, обзор литературы. Эта глава состоит из 6 подразделов, первый из которых содержит сведения об общепринятых подходах в определении качества жизни. Во втором подразделе выделяются основные синдромы, приводящие к снижению качества жизни онкологических больных. В третьем подразделе достаточно подробно рассмотрены разнообразные патогенетические механизмы формирования болевого синдрома у онкологических больных. Четвёртый подраздел, с моей точки зрения, назван не удачно «Эпидемиология и определение «утомления»». Полагаю, что в данном контексте уместнее использовать «распространённость» вместо

«эпидемиологии». В пятом подразделе обобщены данные, касающиеся сложившихся представлений о патогенезе рак-обусловленной слабости. Шестой подраздел, обозначенный автором как «Возможные механизмы формирования рак-обусловленной слабости», вполне мог бы быть объединён с пятым, ибо это и есть патогенез. Последнее обстоятельство не является сколько-нибудь существенным недостатком обзора литературы и не влияет на общую положительную оценку.

Вторая глава содержит сведения об общей характеристике групп больных, методах исследования качества жизни (русифицированная версия MOS SF-36, шкалы Карновского и ECOG). Для оценки утомляемости в работе использован краткий опросник VFI. Болевой синдром оценивался по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Мышечную силу определяли с помощью кистевой динамометрии. Следует особо отметить, что Алла Алексеевна использовала общедоступные, общепринятые, внятные методы клинических исследований не требующие значительных материальных затрат. В оценке системного воспалительного процесса определялся уровень содержания С-реактивного белка. Кроме того, для каждого больного устанавливали цитокиновый профиль по содержанию фактора некроза опухоли, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10. Также рассчитывали «воспалительный индекс» и вычисляли осмолярность плазмы крови.

Многоэтапность диссертационного исследования подробно отражена в этой главе.

Статистические методы, использованные в работе, вполне адекватны. Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что автор определял характер распределения вошедших в анализ показателей, тем самым обеспечивая приемлемость выбранных статистических подходов.

В третьей главе представлены собственные результаты диссертации. Начинается глава со сравнительной оценки качества жизни инкурабельных, курабельных больных и здоровых женщин. Убедительно доказано, что по всем показателям уровень качества жизни у инкурабельных больных ниже, чем в двух других группах. В следующем подразделе этой главы (3.2) проведена оценка уровня слабости и болевого синдрома у инкурабельных больных раком молочной железы. Автором доказано, что кистевая динамометрия, являясь объективным количественным методом, даёт возможность оценить степень выраженности как синдрома рак-обусловленной слабости, так и болевого синдрома, степени проявления которых ранее оценивались с использованием «мягких» шкал. Кистевая динамометрия в последующих исследованиях может быть рекомендована не только для оценки мышечной силы (однократное исследование), но и для оценки мышечной утомляемости (падение показателей при повторных многократных замерах). В подразделе 3.3 изучены показатели, отражающие синдром воспаления. Автор

приходит к выводу о том, что, по сути, наиболее информативным показателем из всех изученных является уровень содержания С-реактивного белка. В следующем подразделе (3.4) проанализирована взаимосвязь исследуемых синдромов. Установлено влияние воспаления на физический компонент качества жизни и выраженность болевого синдрома. В процессе изучения воспалительного синдрома диссертант пришёл к необходимости разделить всю исследованную группу инкурабельных больных на 3 подгруппы. Логическим основанием для такого разделения явился уровень содержания С-реактивного белка в плазме крови. В шестом подпункте этой главы приводятся сведения о результатах лечения в трёх ранее выделенных подгруппах инкурабельных больных раком молочной железы. В подгруппе пациентов с наиболее выраженными проявлениями воспалительного синдрома месячный курс неспецифической противовоспалительной терапии приводил к выраженному позитивному эффекту, заключающемуся в значительном снижении уровня С-реактивного белка (на 51% от исходного), а также в увеличении мышечной силы и в повышении общей активности. Однако по истечении двух месяцев от завершения лечения клинико-биохимическая картина возвращалась к исходной. В подгруппе больных с промежуточными исходными значениями содержания С-реактивного белка проведение 2-недельного курса неспецифической противовоспалительной терапии в сочетании с 2-недельным курсом нормализаторов моноаминоэргической системы приводило к менее выраженному позитивному эффекту, чем в предыдущей группе. Так, снижение уровня содержания С-реактивного белка составило 25% от исходного, а мышечная сила выросла на 51%. В третьей подгруппе больных, исходно не имевших воспалительной реакции и получавших лишь нормализаторы серотонин/дофаминового обмена, отмечалось умеренное улучшение общего состояния и возрастание мышечной силы на 42 % от исходного. В подразделе 3.7 автор анализирует осложнения использованных схем лечения и предлагает пути их устранения. Завершает главу подраздел 3.8, в котором предлагаются две схемы подбора вариантов терапии инкурабельных больных раком молочной железы. Первая схема основана на балльной оценке, вторая (упрощённая) – на данных поисково-диагностической карты.

Диссертация заканчивается 5 выводами, соответствующими цели и задачам исследования, и 3 практическими рекомендациями. Выводы достаточно точно отражают результаты диссертационной работы. Практические рекомендации логичны и вытекают из полученных результатов исследования, сформулированы чётко и лаконично.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы в полной мере отражают основные положения диссертации, по которым у меня принципиальных

замечаний нет. Более того, при анализе диссертационного исследования у меня возникло определённое предложение - расширить диапазон лекарственных средств, используемых для лечения инкурабельных онкологических больных, за счёт включения адаптогенов. Это научное направление зародилось в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова по инициативе Николая Васильевича Лазарева. Многие его ученики и последователи плодотворно трудились на этой ниве. Не хотелось бы, чтобы адаптогены оказались в числе «санитарных потерь» современных фармацевтических войн.

Заключение

Диссертация Рязанкиной Аллы Алексеевны, выполненная под руководством д.м.н., профессора Алексея Михайловича Беляева, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи повышения качества жизни инкурабельных больных раком молочной железы за счёт проведения патогенетически обоснованной симптоматической терапии. По совокупности критериев работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент

руководитель научной группы "Хрономедицина"

ФГБУ «РНЦХТ» Минздрава России

Академик РАЕН, д.м.н.

« 15 » мая 2016 г.

Бланк Михаил Аркадьевич

Адрес: 197758, Санкт-Петербург,
п. Песочный, ул. Ленинградская, 70.
e-mail: mablank@mail.ru

ПОДПИСЬ РУКИ <u>д.м.н.</u>
<u>Бланка М.А.</u>
Канцелярия "Российского научного центра радиологии и хирургических технологий" Министерства здравоохранения Российской Федерации УДОСТОВЕРЯЕТ
Зав. канцелярией _____

