

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника отделения онкогинекологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации Жордания Кирилла Иосифовича на диссертационную работу Блинова Дмитрия Владиславовича «Оптимизация ведения пациенток с радикальным хирургическим лечением ранних стадий онкогинекологических заболеваний», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (Медицинские науки).

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день онкологические заболевания женских репродуктивных органов остаются одной из серьезных медико-социальных проблем не только в России, но и во всем мире. Диссертационная работа Блинова Дмитрия Владиславовича посвящена недостаточно изученной в настоящее время проблеме – проблеме разработки программы комплексного ведения и реабилитации пациенток с радикальным хирургическим лечением ранних стадий онкогинекологических заболеваний для улучшения его результатов и повышения качества жизни.

На сегодняшний день в глобальном здравоохранении наблюдается тревожная тенденция к увеличению частоты онкологических заболеваний. Особенно остро эта проблема стоит в сфере гинекологической онкологии, где злокачественные новообразования (ЗНО) женской репродуктивной системы всё чаще регистрируются у женщин фертильного возраста. Это подчёркивает необходимость системного подхода к профилактике, раннему выявлению, а также реабилитации пациенток после проведенного лечения. Мировое медицинское сообщество акцентирует внимание на комплексных мерах, направленных не только на снижение заболеваемости, но и на улучшение качества жизни (КЖ) женщин, переживших онкологические заболевания.

Хирургический метод остаётся ключевым в терапии ЗНО репродуктивной системы, особенно на ранних стадиях. Операция выступает радикальным решением, однако

такое, включающее удаление матки, яичников, несёт серьёзные последствия. Утрата фертильности, постовариоэктомический синдром (ПОЭС), сексуальная дисфункция и психоэмоциональные расстройства становятся ключевыми факторами, снижающими КЖ после операции. Резкое снижение выработки эстрогенов провоцирует целый спектр нарушений: нейропсихические и вегетативные симптомы (приливы, потливость, нарушения сна, тревожность и депрессия), урогенитальные проблемы вследствие атрофии тканей влагалища, проявляющиеся сухостью, зудом, жжением, недержанием мочи, рецидивирующими инфекциями мочеполовых путей и диспареунией. Сексуальная дисфункция имеет тем большее значение, чем меньше возраст женщины. Она влияет на самооценку, снижает сексуальное влечение, уменьшает частоту интимных контактов и как следствие – способствует разрушению партнёрских отношений. ПОЭС, хроническая тазовая боль и социальная изоляция усугубляют эти эффекты, делая реабилитацию в восстановительном периоде после хирургического лечения ранних стадий онкогинекологических заболеваний критически важной для повышения КЖ и обеспечения лучших исходов, включая социальную реинтеграцию.

Современная онкогинекология осознаёт, что успешное лечение — это лишь половина задачи. Долгосрочное восстановление пациенток требует мультимодальной помощи: от менопаузальной гормональной терапии и физиотерапии до психологической поддержки и нивелирования сексуальной дисфункции. Однако в России доступ к таким реабилитационным программам ведения пациенток ограничен, существуют пробелы в доказательной базе. Решение проблемы требует расширения государственной поддержки, популяризации скрининга и внедрения персонализированных реабилитационных программ, учитывающих возрастные и социальные особенности пациенток. Только сочетание радикального хирургического лечения и реабилитации после операции позволит не только продлить жизнь, но и сделать её полноценной. Таким образом, разработка и апробация программы комплексного ведения и реабилитации пациенток с радикальным хирургическим лечением ранних стадий онкогинекологических заболеваний для улучшения его результатов и повышения качества жизни является крайне актуальной темой для исследований.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Работа выстроена методически верно. Автор диссертации четко сформулировал цели и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации,

представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, базируются на результатах, полученных в ходе корректно проведенного исследования.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Блинова Дмитрия Владиславовича, обусловлена выбором адекватной методики обработки данных, обеспечивающей статистически значимые значения полученных результатов. Для оценки динамики количественных показателей между различными визитами была использована смешанная модель с повторными измерениями, для анализа динамики доли субъектов с наличием отклонений лабораторных показателей от нормы применяли аналогичную модель, где в качестве зависимой переменной использовался логарифм отношения шансов (ОШ) достижения нормальных значений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций обеспечена достаточностью объема выборки (9168 пациенток в общей когорте ретроспективного этапа диссертационного исследования и 487 пациенток в проспективной части исследования), тщательностью ее количественного и качественного анализа.

Выводы и практические рекомендации, сделанные в процессе выполнения диссертационной работы, логичны, вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Практические рекомендации сформулированы на основании полученных результатов и могут служить руководством к работе и основой для дальнейших исследований в этой области.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научное исследование, представленное в диссертационной работе, построено на достаточном клиническом материале. Основные положения представленной диссертационной работы базируются на материалах, полученных в ходе исследования. Достоверность полученных результатов обоснована адекватной выборкой пациенток, включенных в исследование, структурированным дизайном исследования, использованием специфических диагностических тестов в обследовании пациенток и адекватным виду исследования статистическим анализом данных. Сформулированные выводы объективны и в полной мере отражают результаты проведенного исследования. Анализ литературы включает современные публикации отечественных и зарубежных исследователей, специалистов в данной области.

Новизной исследования является впервые выполненный системный анализ физического самочувствия, социальных/семейных взаимоотношений, эмоционального

состояния, благополучия в повседневной жизни, выраженности ПООС, психоэмоционального статуса (тревога, депрессия, дистресс), сексуальной функции в сопоставлении с динамической оценкой клинико-anamnestических, антропометрических данных, показателей биохимического анализа крови, который продемонстрировал снижение данных составляющих КЖ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы после постановки диагноза до начала противоопухолевой терапии.

Впервые идентифицирована высокая распространенность дефицита магния (ДМ) у пациенток с наличием ЗНО репродуктивной системы в анамнезе и его негативное влияние на КЖ, показано положительное влияние восполнения дефицита магния у пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе в течение 1 месяца на распространенность жалоб на судороги, нервозность, мышечную слабость, обоснована необходимость продолжать восполнение дефицита магния в течение не менее чем трех месяцев, поскольку курс продолжительностью в 1 месяц не приводит к нормализации уровня магния в крови и нивелированию клинических симптомов его дефицита.

Автором введены понятия комплексной «активной» реабилитации и «пассивной» реабилитации, являющие собой различие в подходах: при «активной» реабилитации осуществляется контроль за выполнением пациенткой назначенной программы на всех сроках наблюдения, при «пассивной» – даются рекомендации по реабилитации и предоставляется информация о различных ее методах, но следование рекомендациям остается на усмотрение самой женщины.

Впервые разработана патогенетически обоснованная концепция комплексной «активной» реабилитации при ЗНО репродуктивной системы, адаптированная для опухолей различной локализации. На основе синдромального подхода с учетом факторов снижения КЖ составлена программа комплексной «активной» реабилитации. Многокомпонентная оценка ее клинической эффективности субъективными (шкалы, опросники) и объективными методами (результаты инструментального обследования и данные лабораторной диагностики) продемонстрировала эффективность и безопасность разработанного подхода.

В рамках диссертационного исследования впервые построены смешанные модели с повторными измерениями с поправками на возраст и время наблюдения, позволившие продемонстрировать достоверность динамики различий в количественных показателях и доле субъектов с наличием отклонений лабораторных показателей в группах с различными программами реабилитации.

Основанная на анализе уровня возврата к трудовой деятельности и коэффициента трудовой реабилитации оценка социально-экономической эффективности

реабилитационных мероприятий впервые подтвердила эффективность комплексной «активной» реабилитации в долгосрочной перспективе, а именно в течение 3-х лет после хирургического вмешательства по поводу ранних стадий рака эндометрия, рака яичников, рака вульвы и рака шейки матки.

На основании полученных результатов автором диссертационного исследования сформированы базовые наборы доменов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) и представлены научно-обоснованные рекомендации для повышения КЖ пациенток с опухолями женской репродуктивной системы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов диссертационного исследования, полученных в работе Блинова Дмитрия Владиславовича, не вызывает сомнений. Полученные результаты исследования впервые раскрывают проблему управления КЖ после радикальных хирургических вмешательств в онкогинекологии. В исследовании определены ухудшающие КЖ пациенток с ЗНО репродуктивной системы факторы – дистресс, тревога и депрессия, ПОЭС, расстройство сексуальной функции, метаболические расстройства, снижение уровня общего самочувствия, активности и настроения. По-новому оценена необходимость оценки КЖ на временном интервале после постановки диагноза ЗНО репродуктивной системы до хирургического вмешательства, что позволило доказать существенное снижение его различных составляющих и обосновать необходимость в пререабилитации.

Продемонстрирована безопасность и эффективность программы комплексной «активной» реабилитации в снижении осложнений после хирургического вмешательства по поводу ЗНО репродуктивной системы ранних стадий и улучшении отдаленных результатов. Достоверные преимущества, наблюдаемые в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию в течение 3-х лет после хирургического вмешательства, включали сведение к минимуму негативных проявлений ПОЭС, сексуальной дисфункции и психоэмоциональных нарушений. Объективная оценка здоровья с применением инструментальных и клинико-лабораторных методов, а также субъективная оценка КЖ самими пациентками на основе данных использовавшихся шкал и опросников свидетельствуют о значительном улучшении самочувствия, КЖ и ускорении возврата к трудовой деятельности.

Результаты могут использоваться в рутинной клинической практике врачей акушеров-гинекологов, онкогинекологов, онкологов, специалистов физической и

реабилитационной медицины, а также смежных терапевтических направлений. Материалы диссертации могут использоваться в учебном процессе студентов медицинских вузов, слушателей курсов профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Изложенные в диссертации научные положения соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.4. Акушерство и гинекология, пункту 1 – «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний»; пункту 5 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику»; пункту 6 – «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация, пункту 1 – «Разработка теории и методологии восстановительной медицины, спортивной медицины и лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии как направления в медицине, ориентированного на создание системы применения преимущественно немедикаментозных технологий в целях здоровьесбережения человека, профилактики распространенных неинфекционных заболеваний, медицинской, в т.ч. психологической реабилитации пациентов после тяжелых заболеваний, реабилитации и абилитации инвалидов»; пункту 2 – «Изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов и медико-социальных технологий в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, индивидуальных программ реабилитации и абилитации инвалидов»; пункту 4 – «Разработка и внедрение здоровьесберегающих технологий превентивной, трансляционной, персонифицированной и цифровой медицины с использованием природных лечебных факторов и других средств немедикаментозной терапии».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации автором опубликовано 60 печатных работ, в том числе оригинальных статей в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer – 23; в рецензируемых научных изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 15; иных публикаций по теме диссертационного исследования

– 16; монография – 1; материалы конференций – 1; свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ – 3; патенты на промышленный образец – 1.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Блинова Дмитрия Владиславовича изложена в традиционной для научных трудов структуре на 460 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав результатов исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, иллюстрирована 70 рисунками и 139 таблицами. Список литературы состоит из 460 первоисточников.

В разделе «Введение» соискателем приведены актуальность и разработанность темы исследования, научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, сформулированы цели и задачи исследования.

Первая глава «Обзор литературы» соответствует теме диссертации, представляет подробный анализ русскоязычных и зарубежных источников. При чтении первой главы можно сделать вывод о том, что автор владеет изучаемой научной проблемой, демонстрируя превосходную эрудицию, умение анализировать материал и выбирать основные направления исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены этапы исследования (ретроспективное исследование и проспективное рандомизированное сравнительное исследование), объект исследования (исследование сосредоточено на двух категориях женщин: те, кто имеет в ЗНО репродуктивной системы различной локализации, и те, кто не сталкивался с подобными заболеваниями. К первым относятся пациентки после радикальных хирургических вмешательств по поводу эндометриальной аденокарциномы 1-го и 2-го типа, рака яичников / пограничных опухолей яичников, рака вульвы и аденокарциномы цервикального канала (рака шейки матки); контрольная группа состоит из женщин без онкогинекологических патологий и радикальных хирургических вмешательств), детально описан дизайн каждого из этапов исследований. В проспективном исследовании критериям включения соответствовало 487 женщин, составивших ИТТ-популяцию (Intention-to-Treat, «намерение лечить»: общее количество участниц независимо от того, были ли исключены в дальнейшем в соответствии с критериями исключения, включая некомплаентность, рецидив, отказ от продолжения программы и т.п.). В их числе было 76 больных с РЭ, 109 – с РЯ, 82 – с РВ и 120 – с РШМ, контрольную группу составили 100 женщин без ЗНО репродуктивной системы в анамнезе, посещавших ЛПУ в связи с

другими заболеваниями и состояниями. Пациенток ИТТ-популяции, прервавших комплексную «активную» реабилитацию в течение 12 месяцев наблюдения, исключали из исследования. Для предотвращения искажения результатов из-за отсева или несоблюдения программ реабилитации расчеты производили на РР-популяции (Per-Protocol – «следование протоколу»). Однако, чтобы минимизировать вероятность переоценки эффективности реабилитации вследствие исключения пациенток с плохой приверженностью, в расчеты включили и тех женщин, которые в полной мере следовали протоколу в течение первого года восстановительных мероприятий, но отсеялись на этапе катамнеза (2-й и 3-й годы наблюдения). Так, всего в проспективное исследование было включено 410 пациенток РР-популяции, включая 61 с РЭ, 94 с РЯ, 72 с РВ и 103 с РШМ, а также 80 женщин контрольной группы. Также в данной главе подробно описаны методы исследования (оценка различных составляющих КЖ при помощи набора шкал и опросников, оценка уровня здоровья при помощи объективных методов клинично-инструментальной и лабораторной диагностики), которые свидетельствуют о проведении исследования на высоком уровне с высокой степенью достоверности результатов. Достоверность представленных результатов обеспечена использованием современных методик сбора и обработки информации, точных и соответствующих поставленным задачам методов статистического анализа.

В третьей главе «Ретроспективное исследование пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы в анамнезе» представлены результаты оценки КЖ и распространенности дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями и состояниями, включая женщин с хирургической менопаузой и имеющих ЗНО репродуктивной системы в анамнезе. Продемонстрированные результаты обосновали необходимость более продолжительной, чем 1 месяц, дотации органических солей магния в условиях долговременного наблюдения на масштабной выборке пациентов, что и было осуществлено на следующих этапах диссертационной работы.

В четвертой-седьмой главах, озаглавленных «Реабилитация пациенток с раком эндометрия», «Реабилитация пациенток с раком яичников», «Реабилитация пациенток с раком вульвы» и «Реабилитация пациенток с раком шейки матки», соответственно, последовательно изложены результаты проспективных сравнительных контролируемых исследований с участием имеющих перечисленные нозологии пациенток. Им выполнялась оценка качества жизни до хирургического вмешательства, а также на 1-й неделе, 1-м, 3-м, 6-м, 12-м, 24-м и 36-м месяцах после него. В рамках динамической оценки эффективности реабилитации анализировали антропометрические показатели (ИМТ, окружность талии, бедер и их соотношение), рН среды влагалища, углеводный профиль (глюкоза, инсулин, расчет индекса инсулинорезистентности), липидный профиль (общий холестерин,

триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, расчет индекса атерогенности), уровни лептина, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, магния, гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови. В рамках субъективной динамической оценки различных составляющих качества жизни использовали Шкалу функциональной оценки качества жизни больных раком FACT с расширениями, специфичными для каждой из изучаемых нозологий, шкалу дистресса IPOS, индекс женской сексуальной функции FSFI, госпитальную шкалу тревоги и депрессии, модифицированный менопаузальный индекс (ММИ), опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (САН), опросник для выявления дефицита магния (Magnesium Deficiency Questionnaire (MDQ) и тест оценки дефицита магния (ТОДМ). Кроме этого, выполняли оценку уровня возврата к трудовой деятельности и коэффициент трудовой реабилитации, т.е. долю вернувшихся к прежним профессиональным обязанностям.

В восьмой главе «Базовые наборы МКФ» на основании полученных в ходе проспективных исследований результатов автором были составлены базовые наборы доменов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) по каждой исследованной нозологии. Они в значительной степени совпадали, что со своей стороны демонстрирует обоснованность применения разработанного унифицированного подхода к ведению пациенток.

В девятой главе «Обсуждение результатов» представлен подробный анализ полученных данных, сформулирована концепция комплексного лечения и реабилитации онкогинекологических пациенток после радикального хирургического вмешательства по поводу ранних стадий рака эндометрия, рака яичников, рака вульвы и рака шейки матки. В главе проведено сравнение результатов собственного исследования с имеющимися данными литературы. Кроме того, описаны возможные перспективы развития данной темы и потенциальное ее влияние на развитие науки и практики.

Сформулированные в диссертационной работе выводы вытекают из результатов и соответствуют задачам исследования. Клинически значимыми для использования в повседневной практике представляются практические рекомендации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям ГОСТ Р 7.01.11-2011. В нем отражены актуальность исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, апробация результатов, личный вклад автора; изложены материалы и методы исследования; описаны основные результаты работы, их

достоверность и обоснованность; сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень публикаций автора по теме диссертации и список сокращений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.01.11-2011. Полученные результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы и логичны. По каждой из поставленных задач на основании полученных результатов автор сформулировал четкие выводы. В работе приведены практические рекомендации по использованию полученных результатов и выводов. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, по положениям, выносимым на защиту, выводам и практическим рекомендациям нет.

По прочтению работы возникли следующие вопросы:

1. В работе продемонстрирована связь между онкогинекологической патологией и психологическими расстройствами, такими как дистресс, тревога и депрессия. Какими механизмами может реализовываться эта связь?
2. В работе вынесен отдельный вывод, который посвящен дефициту магния. Но насколько он специфичен при онкогинекологических заболеваниях?

Заключение

Диссертационная работа Блинова Дмитрия Владиславовича на тему «Оптимизация ведения пациенток с радикальным хирургическим лечением ранних стадий онкогинекологических заболеваний», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки), выполненная при участии научных консультантов доктора медицинских наук, профессора Солоповой Антонины Григорьевны и доктора медицинских наук Гамеевой Елены Владимировны, является научно-квалификационной работой, в которой на основе выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии научных направлений по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация». Автором решена важная научная проблема, имеющая

существенное значение для развития акушерства, гинекологии и восстановительной медицины по формированию концепции комплексного лечения и реабилитации онкогинекологических пациенток, проведены разработка и апробация программы комплексного ведения и реабилитации пациенток с радикальным хирургическим лечением ранних стадий рака эндометрия, рака яичников, рака вульвы и рака шейки матки для улучшения его результатов и повышения качества жизни.

Диссертационная работа Блинова Дмитрия Владиславовича полностью соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Блинов Дмитрий Владиславович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник отделения
онкогинекологии НИИ клинической
онкологии имени академика РАН и РАМН
Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России

Кирилл Иосифович Жордания

Подпись доктора медицинских наук, профессора Жордания К.И. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России
Кандидат медицинских наук



Ирина Юрьевна Кубасова

«28» мая 2025г.