ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Жорданиа Кирилла Иосифовича на диссертационную работу Олейниковой Ирины Николаевны «Клиническая значимость дистресса у больных раком яичников», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «Онкология» (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Улучшение качества жизни является одной из важнейших целей лечения больных раком яичников. На качество жизни пациенток оказывают влияние симптомы основного заболевания, проводимое противоопухолевое лечение, социальные и психологические факторы: дистресс, тревога, депрессия.

Скрининг на наличие дистресса на различных этапах лечения онкологических заболеваний является частью международного стандарта оказания помощи онкологическим больным и внедрен в рутинную клиническую практику в некоторых странах. Ранее проведенные зарубежные исследования указывают на высокий уровень психологического дистресса при раке яичников, а также на возможное влияние дистресса на прогрессирование опухолевого процесса. Все вышеперечисленное обуславливает актуальность данного исследования, направленного на изучение клинической значимости дистресса с целью улучшения результатов лечения больных раком яичников.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена грамотной и правильной организацией клинического исследования, подбором сопоставимых групп сравнения. Обработка данных производилась с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам, используя программу Medcalc. Все это позволило

полноценно проанализировать полученные результаты и обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Новизна исследования

В данном диссертационном исследовании впервые было показано, что большая часть больных раком яичников испытывает клинически значимый дистресс.

Так же было установлено, что дистресс является независимым и значимым фактором, снижающим качество жизни больных раком яичников; и состояние дистресса является самостоятельным фактором, обуславливающим повышение показателей фактора роста эндотелия сосудов семейства А в сыворотке крови больных раком яичников.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация Олейниковой И.Н. построена по традиционной схеме и состоит из введения, в котором сформулированы цель и задачи исследования, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, а также списка литературы, приложений. Диссертация изложена на 113 страницах печатного текста и иллюстрирована 22 рисунками и 17 таблицами. Список литературы включает 187 публикаций, из которых 43 отечественных и 144 зарубежных источника.

Во введении автор четко и полно отражает актуальность и новизну темы. В работе ясно, четко и правильно сформулированы цель и задачи исследования. Олейникова И.Н. ставит 5 задач, решение которых позволяет достичь поставленной цели.

Первая глава (обзор литературы) написана подробно, с критическим подходом, демонстрирует глубокое понимание рассматриваемой проблемы. В

данной главе проанализировано достаточное для обоснования диссертационной работы современных литературных источников, что подчеркивает актуальность научного исследования. В обзоре литературы диссертант хорошо и последовательно продемонстрировала связь изучаемых в исследовании параметров и важность проведения данной работы.

Вторая глава – «материалы и методы исследования». В данной главе четко изложен дизайн исследования, обоснована и описана структура деления материала на изучаемые группы. Олейникова И.Н. дает подробную характеристику пациенток, включенных в исследование, описывает используемые методы обследования, приводит описание опросников. В данной главе четко описаны методы статистической обработки данных.

Третья глава диссертации посвящена результатам исследования. В данной главе представлены результаты определения показателей фактора роста эндотелия сосудов семейства А у больных раком яичников, доброкачественными новообразованиями яичников и в группе условно здоровых женщин. На основании полученных данных проведен анализ чувствительности и специфичности данного маркера для диагностики рака яичников. Автор приводит результаты валидации «Скринингового опросника дистресса», описывает распространенность, причины дистресса в исследуемых группах пациенток и анализирует влияние дистресса на качество жизни больных раком яичников. В данной главе приведены данные статистического анализа взаимосвязи дистресса с увеличением показателей сывороточного фактора роста эндотелия сосудов семейства А у больных раком яичников. Глава в достаточном количестве содержит иллюстрационный материал в виде таблиц и рисунков, облегчающий восприятие представленной информации.

Заключение представляет собой анализ полученных данных, обсуждение основных результатов исследования.

Пять выводов логично вытекают из результатов работы, полностью соответствуют ее содержанию и отражают новизну полученных данных.

Практические рекомендации представляют собой конкретно сформулированные предложения по диагностике дистресса у больных раком яичников.

Замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Практическая значимость

Диссертация Олейниковой И.Н. имеет большую научную и практическую значимость. Результаты исследования доказывают клиническую значимость дистресса для больных раком яичников, так как было продемонстрировано, что данное состояние снижает качество жизни больных раком яичников. Так же в данном исследовании была выявлена прямая связь между уровнем дистресса и показателем фактора роста эндотелия семейства А у больных раком яичников, что может свидетельствовать о влиянии дистресса на прогрессирование опухолевого процесса.

На основании результатов исследования автором была разработана и внедрена современная стандартизированная методика для диагностики дистресса, его причин и клинических проявлений у больных раком яичников, которая может быть использована в повседневной клинической практике врача-онколога.

Разработанная методика диагностики дистресса с успехом может быть применена в процессе дополнительного профессионального образования онкологов, а также может быть внедрена в практическом здравоохранении - в лечебных учреждениях онкологического профиля.

Заключение

Диссертация Олейниковой И.Н. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – улучшение

качества жизни больных раком яичников, имеющей существенное значение для онкологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Олейникова Ирина Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «Онкология».

Ведущий научный сотрудник
отделения комбинированных и лучевых
методов лечения онкогинекологических заболеваний
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Жорданиа Кирилл Иосифович

Подпись д.м.н., профессора К.И. Жорданиа «заверяю»:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, к.м.н. Ирина Юрьевна Кубасова

01.11.2019

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24. Тел.: +7(499)324-24-40.
e-mail: k.zhordania@osors.ru

В диссертационный совет Д 208.081.01
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ
по диссертации Олейниковой Ирины Николаевны «Клиническая значимость дистресса у больных раком яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология

Фамилия, имя, отчество	Жордания Кирилл Иосифович
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ведущий научный сотрудник
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, Каширское шоссе д. 24, г. Москва +7-499-324-24-40 e-mail: k.zhordania@osors.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук, 14.01.12 – онкология
Ученое звание	Профессор
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Жордания, К.И. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез / К.И. Жордания, Е.В. Калиничева, А.А. Моисеев // Онкогинекология. – 2017. – №3. – С. 26-32. 2. Жордания, К.И. Некоторые нюансы патогенеза рака яичников / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, М.В. Савостиков, И.В. Паниченко, Е.В. Калиничева, Н.Н. Гокадзе // Онкогинекология. – 2016. – №1. – С. 36-45. 3. Жордания, К.И. Ранняя диагностика рака яичников: надежды и реальность / К.И. Жордания, Е.В. Калиничева, А.А. Моисеев, И.П. Мошуров, Н.В. Коротких // Онкогинекология. – 2017. – №4. – С. 26-30.

	4. Паяниди, Ю.Г. Реабилитация больных с ятрогенной преждевременной недостаточностью яичников / Ю.Г. Паяниди, К.И. Жорданиа, В.П. Козаченко, И.П. Мошуров, Н.В. Коротких, А.М. Бейшимбаев // Онкогинекология. – 2018. – С. 67-76. 5. Жорданиа, К.И. Рак яичников, мутации BRCA и ингибиторы PARP / К.И. Жорданиа, Ю.Г. Паяниди, Н.Н. Гокадзе, Е.В. Калиничева // Онкогинекология. – 2017. – №1. – С. 37-44.

Согласен на обработку персональных данных.

ведущий научный сотрудник

отделения комбинированных и лучевых

методов лечения онкогинекологических заболеваний

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор Жорданиа Кирилл Иосифович

Подпись д.м.н., профессора К.И. Жорданиа заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ

«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, к.м.н. Ирина Юрьевна Кубасова

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Олейниковой Ирины Николаевны «Клиническая значимость дистресса у больных раком яичников», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «Онкология» (медицинские науки)

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений. Как само онкологическое заболевание, так и лечение любого онкологического заболевания и рака яичников в том числе сопряжено как с сильным психологическим стрессом принятия самого диагноза, так и с рядом побочных действий высокотоксичного лечения: алопеция, нейротоксичность, рвота, симптомы кастрации для молодых больных и т.д. Но для успешного лечения требуется преодоление этих симптомов, как лекарственных с помощью врачей, так и психологических самой пациенткой. В ряде исследований было показано, что дистресс (сильное эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и лечением) является фактором, снижающим качество жизни онкологических больных и продолжительность жизни. Пациенты, испытывающие клинически значимый дистресс, нуждаются в специализированной диагностике и коррекции психологических расстройств, являющихся причинами дистресса. Было доказано в ряде исследований последних лет, что дистресс имеет прямую связь с прогрессированием опухолевого процесса. Хронический дистресс приводит к активации ряда рецепторов, изменяет экспрессию генов, участвующих в прогрессировании процесса через активацию ангиогенеза, меняя иммунный ответ. В ряде исследований было продемонстрировано увеличение экспрессии рецептора VEGF A у пациенток с хроническим дистрессом. Долгое время к такому состоянию не относились серьезно и до сих пор в России не существует разработанных подходов к терапии дистресса. Сегодня мы остро понимаем, что борьба с хроническим дистрессом становится очень актуальной и

требуются активные исследования в этом направлении. Сегодня в мире для выявления дистресса, оценки его выраженности, определения его причин в клинической практике используют несколько опросников для больных злокачественными новообразованиями различных локализаций, но они требуют некоторой коррекции для пациенток раком яичников. Еще не определены маркеры и их уровни наиболее сильного хронического дистресса, который приводит к органическим расстройствам (активации пути метастазирования и роста опухоли). Наши знания механизмов воздействия на пути прогрессирования онкологического процесса помогут к разработки и лекарственного подхода дистресса.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

В диссертационное исследование было включено 208 женщин. На первом этапе была осуществлена языковая адаптация «Скринингового опросника дистресса»: перевод и тестирование полученной русской версии опросника 25 пациенток. По результатам опроса слово «дистресс» не поняли 80% (n=20) пациенток. Было решено дать расшифровку термина «дистресс» в бланке опросника. Остальные вопросы были понятны пациентками и не вызывали проблем при заполнении бланка опросника. На основании тестирования опросника на российских пациентках раком яичников была адаптирована версия опросника и опубликована в литературе.

На втором этапе проведено исследование по изучению корреляции между повышением сывороточного VEGF A и дистрессом у 33 женщин. Задачами автора явилось проведение корреляции уровня VEGF A в сыворотке крови больных РЯ и уровня дистресса, тревоги и депрессии у больных РЯ; анализ корреляции между выраженностью дистресса и выраженности тревоги/депрессии; анализ корреляции между наличием дистресса, тревоги, депрессии и уровнем VEGF A в сыворотке крови пациенток, страдающих РЯ. При корреляционном анализе выявлена связь между выраженностью дистресса по «Термометру дистресса» и выраженностью депрессии по

«ГШТД». Коэффициент корреляции Спирмена между баллами по под-шкале «Депрессия» «ГШТД» и значениями VEGF A в сыворотке крови больных РЯ составил, что говорит о статистически значимой прямой корреляции между этими параметрами. Показатели сывороточного VEGF A статистически значимо коррелировали со стадией заболевания. Корреляции с возрастом пациенток, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли получено не было. По данным ROC-анализа было установлено, что VEGF A имеет чувствительность 72,2%, специфичность 82,1% для диагностики РЯ, при значениях выше 428,84 нг/мл. Результаты ROC-анализа были статистически значимыми, p=0,0026.

На третьем этапе было исследование по изучению клинической значимости дистресса у 150 больных раком яичников. Было установлено, что «Скрининговый опросник дистресса» обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики клинически значимого дистресса у больных раком яичников. Доказана статистически значимая обратная корреляционная связь между уровнем качества жизни и уровнем дистресса у пациенток раком яичников. При применении регрессионного анализа, было выявлено, что дистресс является независимым фактором, снижающим качество жизни у больных РЯ. Методом регрессионного анализа, было установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF A в сыворотке крови больных РЯ.

По представленной проблеме автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, определены цели и задач исследования. Олейниковой И.Н. самостоятельно проводилась работа по набору пациенток в исследование , по переводу и валидации «Скринингового опросника дистресса». Математико-статистическая обработка данных выполнялась с личным участием автора. Олейниковой И.Н. осуществлен анализ, интерпретация собранных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертационная работа. Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр онкологии и

лучевой терапии лечебного факультета и клинической психологии ФГБОУ ВО МГМСУ им.А.И.Евдокимова Минздрава России (10апреля 2019г. Москва,Россия). Выводы диссертационного исследования соответствуют цели и задачам исследования, целиком вытекают из результатов исследования и подтверждаются тщательной статистической обработкой.

Новизна исследования

В исследовании впервые была переведена на русский язык в соответствии с международными рекомендациями и апробирована на группе больных раком яичников современная стандартизированная методика для диагностики дистресса, определения его выраженности, причин и проявлений в клинической практике врача-онколога. Было показано автором, что дистресс явился независимым фактором, снижающим качество жизни больных раком яичников и независимым фактором, повышающим VEGF A в сыворотке крови больных раком яичников. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о клинической значимости дистресса у больных раком яичников, так как данное состояние через стимуляцию процессов неоангиогенеза может влиять на прогрессирование опухолевого процесса. Так же дистресс явился независимым фактором, снижающим качество жизни – второго по значимости критерия оценки результатов противоопухолевого лечения после общей выживаемости у больных раком яичников.

Практическая значимость

Автором было доказано, что скрининг на наличие дистресса с использованием «Скринингового опросника дистресса» необходимо проводить всем больным раком яичников перед проведением каждого этапа противоопухолевого лечения. Доказана необходимость проводения коррекции проявлений и причин дистресса, выявленных при скрининге: поддерживающую терапию, направленную на коррекцию симптомов заболевания и нежелательных явлений, возникающих при проведении

противоопухолевого лечения; психологическое консультирование и психофармакотерапию; помощь социальных работников. При дистрессе по шкале «Термометре дистресса» 4 балла и выше, необходимо назначать консультацию клинического психолога и/или психотерапевта/психиатра для проведения психотерапии и/или психофармакотерапии. Автором показана необходимость научно-просветительской работы среди клиницистов о важности диагностики и коррекции дистресса у больных раком яичников, так как данное состояние влияет на качество жизни пациенток и, возможно, на прогрессирование опухолевого процесса.

Заключение

Диссертация Олейниковой И.Н. является самостоятельной законченной исследовательской квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне. Диссертационная работа обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, свидетельствующие о личном вкладе автора в науку. Приведенные результаты позволяют квалифицировать научный труд, как успешно решающий важную научно-клиническую проблему улучшения лечения больных раком яичников.

По глубине исследования, актуальности, обоснованности научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа **Олейниковой Ирины Николаевны «Клиническая значимость дистресса у больных раком яичников»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения больных раком яичников, имеющей существенное значение для онкологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Олейникова Ирина Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «Онкология».

Официальный оппонент:

Заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук Светлана Викторовна Хохлова

Подпись доктора медицинских наук, С.В. Хохловой «заверяю»:

Подпись д.м.н., С.В. Хохловой заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»Минздрава России

к.м.н., доцент Станислав Владиславович Павлович

05.11.2019 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России)

117997, ул. Академика Опарина, 4, г. Москва

Тел.: +7-495-531-44-44

e-mail: info@ncagp.ru

В диссертационный совет Д 208.081.01
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ
по диссертации Олейниковой Ирины Николаевны «Клиническая значимость дистресса у больных раком яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология

Фамилия, имя, отчество	Хохлова Светлана Викторовна
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 117997, ул. Академика Опарина, 4, г. Москва +7-495-531-44-44 e-mail: info@ncagp.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук, 14.01.12 – Онкология
Ученое звание	_____
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Плиева, Я.З. Сравнительный анализ содержания VEGF в сыворотке крови и ткани опухоли больных раком яичников / Я.З. Плиева, В.Д. Ермилова, Д.Н. Кушлинский, А.А. Алферов, С.В. Хохлова, Р.Э. Кузнецов, Д.О. Уткин, И.В. Терешкина, Е.К. Дворова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т.20 – №10. – С. 23-30. 2. Хохлова, С.В. Половые гормоны и их ингибиторы в этиологии и лечении рака яичников / С.В. Хохлова, Д.Н. Кушлинский // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т.20 – №3. – С. 26-34. 3. Хохлова, С.В. Место бевацизумаба в лечении больных раком яичников и раком шейки матки // С.В.

	Хохлова // Современная онкология. – 2017. – Т.19. – № 1. – С. 34-41. 4. Плиева, Я.З. Сравнительный анализ содержания фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного фактора роста 1 и матриксной металлопротеиназы 7 в сыворотке крови и опухоли больных раком яичников / Я.З. Плиева, В.Д. Ермилова, И.В. Терешкина Д.Н. Кушлинский, В.М. Шелепова, Д.О. Уткин, С.В. Хохлова, Е.К. Дворова, Ю.Г. Паяниди, К.И. Жорданиа // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т.45 – №8. – С. 616-627. 5. Тюляндин, С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и маточных труб / С.А. Тюляндин, Л.А. Коломиец, К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина, И.А. Покатаев, А.С. Тюляндина, А.Ф. Урманчеева, С.В. Хохлова // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т.7 – № 3-S2. – С. 135-145.

Согласна на обработку персональных данных.

Заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России,

д.м.н. Светлана Викторовна Хохлова

Подпись д.м.н., С.В. Хохловой заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н., доцент Станислав Владиславович Павлович