

## ОТЗЫВ

На диссертационную работу Г. Н. Тамамяна «Особенности диагностики и лечения детских злокачественных новообразований и возможные способы их улучшения в Республике Армения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности ~~14~~.00.08 - онкология

### Актуальность исследования

С каждым годом, одновременно с научно-техническим прогрессом и улучшением материально-технической базы, а также благодаря целенаправленным организационным решениям, отмечается снижение детской смертности, в структуре которой онкологические заболевания занимают одно из лидирующих мест во всем мире. Из них в Армении преобладают опухоли кроветворных органов и лимфатической, нервной и костной систем и др. Тем не менее, достоверность статистических данных в республике, в том числе относящихся к смертности, вызывает определенное сомнение в связи с отсутствием национального регистра онкологических заболеваний у детей. Необходимость создания подобного регистра является задачей первостепенной важности.

Следует отметить, что онкология в целом и детская онкология, в частности являются динамичной и весьма затратной частью медицины в связи с высокой смертностью, с одной стороны, и стремительно развивающимися диагностическими и терапевтическими возможностями - с другой. Эти возможности далеко неравномерно распределены по миру, вызывая не только медицинские, но и этические проблемы. В свете сказанного, оценка состояния вопроса в Армении является urgentной задачей, которая прольет свет, в первую очередь на объем проблемы, и наметит оптимальные пути ее решения.

Очевидно, что смертность существенно зависит от ранней и точной диагностики варианта опухоли и эффективности лечения. Терапия онкологических заболеваний является комплексной проблемой, включающей различные хирургические и терапевтические варианты воздействия на опухоли (химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия и др.). Актуальность настоящей работы обусловлена тем, что она направлена на решение важного вопроса оптимизации диагностической и терапевтической тактики, заложении основ индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту.

В работе автор задался целью провести анализ различных аспектов солидных опухолей и злокачественных заболеваний крови у детей: оценить выживаемость пациентов, которым был поставлен диагноз, и кто получил лечение в клинике химиотерапии, и посредством вышеуказанных данных повысить уровень выживаемости.

Выдвинуты 7 задач, которые полностью соответствуют цели и, в итоге, позволили достичь ее. К ним относятся: изучение возможности ранней диагностики опухолей и злокачественных заболеваний крови, и препятствующих ей факторов; оценка терапевтических подходов и их эффективности; сравнительная характеристика полученных результатов с таковыми в различных странах. Предполагается, что на основании проведенного анализа будут определены пути существенного улучшения конечного результата диагностических и терапевтических мероприятий, т.е. исхода онкологических заболеваний у детей.

#### **Научная новизна исследования.**

В работе автор тщательно изучил особенности терапевтических подходов у детей с онкологическими заболеваниями в Армении. Дана оценка эффективности и результативности различных вариантов терапии. Автором получены научные доказательства высокой эффективности лечения, основанного на международных протоколах, четкой организации лечебного процесса и катamnестического наблюдения. Подобный анализ в Армении проведен впервые.

#### **Научно - практическая значимость.**

В работе обращает на себя внимание тот факт, что у большинства детей заболевание диагностировали на поздних стадиях в основном в результате недостаточной информированности врачей. Автор проанализировал частоту встречаемости и структуру онкологических заболеваний у детей в Армении, что является серьезным подспорьем для педиатров первичного звена в плане информированности и настороженности. На основании проведенного исследования доказано, что даже в условиях стран с ограниченными ресурсами, возможно применение международных протоколов лечения детей с онкологическими заболеваниями с достижением сопоставимых с международными критериями результатов. На практике уже достигнуты значительные успехи и отчетливо видна благоприятная перспектива.

**Внедрение результатов исследования.** Новые подходы в лечении онкологических заболеваний впервые применены на практике в Медицинском центре Мурацан, в гематологическом центре им Р.О. Еоляна.

Разработанные стандарты терапии онкологических заболеваний у детей используются в учебном процессе на кафедре детской онкологии и гематологии Ереванского Государственного медицинского университета

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа Г.Н. Тамамяна построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 2 глав изложения собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация представлена в объеме 202 страниц, иллюстрирована 40 рисунками и 17 таблицами. Использованы 324 источника литературы.

В обзоре литературы автор представил современные данные о детских онкологических заболеваниях, их распространенности и структуре. Основное внимание уделено развивающимся странам, где отмечается преобладающее большинство случаев (80%). Заболевание диагностируется далеко не у всех, и на поздних стадиях - иногда через много недель от начала. Известно, что эффективность терапии основана на наличии профессиональных кадров, технической оснащенности, доступности препаратов и диагностических методов и др. Многое из перечисленного сложно обеспечить в развивающихся странах. Нередки также крайние проявления. Так, невозможно безучастно отнестись к тому факту, что в современном мире высокие цены и отсутствие медицинского страхования могут явиться нередкой причиной отказа от терапии со стороны родителей. Вообще онкология в целом, и детская онкология, в частности, являются хорошей иллюстрацией того, как разнообразен наш мир в самом, что ни на есть, негативном смысле.

За последние десятилетия прогноз детских онкологических заболеваний драматически изменился во всем мире. Автор подробно останавливается на истории развития дисциплины в Армении, которой можно гордиться. Представлены данные по распространенности различных вариантов опухолей у детей в республике с оговоркой, что возможны неточности в связи отсутствием регистра. В результате сложного пути с 2008 г. в МЦ Мурацан, лечение на основе современных протоколов было поставлено на регулярную основу. Это существенно изменило прогноз онкологических заболеваний, чему в основном и посвящена диссертация.

Обзор читается легко, написан грамотно. Автор остановился на особенностях различных опухолей у детей, порой излишне подробно. Все это можно прочитать в учебниках. Глава очень объемная и составляет половину диссертации (обычно предполагается 20-30%). Она заканчивается резко на одном из заболеваний без заключительных предложений, открывающих перспективу для собственных исследований.

## Главе 2 (материалы и методы)

В работу вошли дети в возрасте от 0-18 лет с различными онкологическими заболеваниями, госпитализированные в МЦ Мурацан из всех регионов Армении в период с 2008 по 2019 гг. Пациенты распределены по возрастным группам, на мой взгляд, не равнозначным по протяженности (0-1 год, 1-10 лет и 10-18 лет). Представлены данные об объёме клинических исследований, описаны клиничко-лабораторные, а также статистические методы анализа результатов исследования. Проведен анализ зависимости заболеваемости различными опухолями от возраста и пола. Учтены уровень образования родителей и их занятость.

Вопросы:

1. В рисунке 6 возраст пациентов представлен в днях – есть ли какая-то целесообразность в этом?

2. В рисунке 11 представлена частота (%) различных заболеваний в регионах. Имеет ли смысл проводить подобный анализ в маленькой стране. Если имеются предрасполагающие факторы в различных регионах по онкологическим заболеваниям в целом, касается ли это также детей?

Главы 3 и 4 посвящены результатам собственных исследований, в частности диагностике и лечению опухолей – соответственно.

### **В глава 3**

Почти все больные, включенные в исследование, были первичными. Большинство поступило поздно с распространенными проявлениями заболевания. Частота позднего обращения была выше у пациентов из регионов и, возможно, из неполных семей (очень маленькая выборка). Приведена также зависимость позднего обращения от уровня образования родителей и занятости. Наибольший интерес представляет анализ зависимости сроков обращения от типа опухоли. В плане поздней диагностики лидировали нейробластома и герминогенные опухоли (возможно в связи с трудностью диагностики?). Действительно, окончательный диагноз во многих случаях существенно отличался от первичного. Более того, лишь у небольшого числа детей было изначально заподозрено опухолевое заболевание. Отсрочка диагностики опухоли с момента обращения к врачу порой составляла несколько месяцев. Лишне отметить, что за это время дети получали необоснованную, чаще антибактериальную, терапию. Все это свидетельствует о недостаточной осведомленности педиатров.

Автор провел детальный анализ локализации опухолей, симптомов, среди которых наиболее частыми были пальпируемые массы, боль, высокая температура и гепатоспленомегалия. Наряду с показателями клеток крови, проведено исследование также отдельных онкомаркеров и ферментов крови. Наиболее информативными лабораторными параметрами были уровни лактатдегидрогеназы, альфа-фетопротеина, бета хорионического гонадотропина, аспартат и аланин аминотрансфераз.

Представленная в главе информация и анализ очень важны. Они подчеркивают недостатки и пробелы на различных уровнях, ликвидация которых бесспорно значительно улучшит диагностику, сократит ее сроки и, как следствие, обеспечит своевременную терапию.

### **Глава 4 – особенности терапии.**

Химиотерапию получили 91%, лучевую терапию - 61%. К другим вариантам лечения относились различные варианты хирургического вмешательства, куда автор включил также биопсию. Биопсию целесообразнее рассматривать отдельно, поскольку, как диагностическая процедура она не определяет прогноза, чему в основном посвящена настоящая глава. Длительность катamnестического наблюдения составила от 1 мес. до

почти 11 лет при котором рецидивы и рефрактерность отмечены у почти 1/3. Автор анализировал выживаемость пациентов (Kaplan-Meier), как в группе в целом, так и при отдельных опухолевых заболеваниях. В совокупности 10-летняя выживаемость составила 75-80%. Этот результат соответствует мировым стандартам и существенно отличается от предыдущих неблагоприятных показателей по Армении. Вышесказанное свидетельствует о кардинальных изменениях качества и эффективности ведения детей с опухолевыми заболеваниями на базе МЦ Мурацан.

Наименее благоприятный прогноз отмечен у пациентов с нейробластомой. В то же время следует еще раз подчеркнуть, что выборки настолько малы (например, всего 5 пациентов с нейробластомой), что результат анализа выживаемости скорее всего не репрезентативен. В пользу сказанного свидетельствует также очень широкий доверительный интервал (415-2871 дней).

Глава называется – особенности терапии. На самом деле она посвящена выживаемости.

#### Замечания по главам 3 и 4:

1. Некоторые рисунки, не добавляют информации и, очевидно, мало привлекательны (рисунки 14, 15, 30, 31 и аналогичные). В других (например, рисунки 23, 24, 25, 28) – из-за крайне высоких значений у отдельных пациентов, шкала не дает возможности оценить колебания в «нижнем ярусе». В таких случаях более показательной может быть, например логарифмическая шкала или другой возможный вариант.
2. Главы резко обрываются без какого-либо обобщения результатов.

В заключении диссертации проведено обсуждение полученных результатов исследования с использованием ссылок на компетентные источники. Заключение отражает основные положения и этапы решения поставленных задач.

**Выводы** (в количестве 6) логично вытекают из результатов исследований, выполненных на современном научно-методическом уровне.

**Практические рекомендации** (в количестве 3) содержат важную информацию в основе которой лежат утверждения о необходимости создания национального регистра, (первичную базу для которого, по сути, заложила настоящая работа), а также последовательного улучшения детской онкологической службы в республике. Практических рекомендаций всего 3, а могло быть и больше.

**Автореферат** полностью отражает содержание диссертации. Основные результаты диссертационной работы достаточно апробированы. Опубликованы или приняты для публикации 73 работы из них 66 в зарубежных изданиях.

Принципиальных замечаний по диссертации не имею. Вопросы и замечания  
изложены выше.

### Заключение

Диссертационная работа Тамамяна Геворга Наириевича «Особенности диагностики и лечения детских злокачественных новообразований и возможные способы их улучшения в Республике Армения», по специальности № 00.08 - онкология, является самостоятельным, законченным научным исследованием, выполненным на современном методическом уровне и решающим актуальную задачу по оптимизации диагностики и терапии детей с различными онкологическими заболеваниями. Изложены научно-обоснованные решения, внедрение которых уже внесло значительный вклад в улучшение качества медицинской помощи, снижение показателей смертности и осложнений у детей с онкологическими заболеваниями.

По своей актуальности, объёму проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационное исследование Г.Н. Тамамяна соответствует требованиям ВАК РА, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности № 00.08 - онкология, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени.

Заведующий кафедрой  
Педиатрии N 2 ЕрГМУ  
доктор медицинских наук, профессор



А.А. Саркисян

подпись профессора  
А. А. Саркисяна заверяю,  
ученый секретарь специализированного совета,  
д.м.н., профессор



Т. Г. Авакян

18.09.202.