

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора **Лядова Константина Викторовича**, академика РАН, заслуженного врача Российской Федерации, профессора кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Ключе Валерии Алексеевны «Биопсихосоциальный принцип в лечении и реабилитации больных ранним раком молочной железы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. – онкология, 3.1.33. – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

Актуальность темы исследования

Актуальность исследования биопсихосоциального подхода в реабилитации больных ранним раком молочной железы обусловлена тем, что данная категория пациентов имеет благоприятный прогноз заболевания, а также высокую мотивацию к возвращению к прежней функциональной активности.

В процессе и после завершения комплексного противоопухолевого лечения более половины больных рРМЖ сообщают о возникновении функциональных нарушений, снижающих качество жизни. Выявление факторов, влияющих на эффективность реабилитации является крайне важным для предоставления конкретных, основанных на фактических данных рекомендаций в отношении реабилитационных мероприятий у больных рРМЖ. В настоящее время разрабатываются рекомендации по физической нагрузке на различных этапах противоопухолевого лечения. Практически не изучена значимость применения лечебных физических упражнений у больных рРМЖ во время химиотерапии - основного фактора, определяющего возникновение и степень выраженности большинства нежелательных явлений.

Кроме того, по данным литературы, медицинская реабилитация улучшает показатели безрецидивной выживаемости больных РМЖ. Однако, в настоящее время не описано влияние реабилитационных мероприятий на бессобытийную выживаемость больных рРМЖ. С учетом выше сказанного, диссертационное исследование Ключе Валерии Алексеевны, посвященное исследованию биопсихосоциального подхода в реабилитации больных ранним раком молочной железы является, несомненно, актуальным и современным.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и рекомендаций**

Диссертация является завершенной научной работой, которая была выполнена в период с сентября 2017 по апрель 2020 года в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Практическая часть работы выполнена на базе хирургического отделения опухолей молочной железы и отделения и отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспортам специальностей: 3.1.6 – онкология, согласно пунктам 4 и 10; 3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия по пунктам 1 и 10.

Все данные и результаты исследования, касающиеся больных, изложены в диссертации с согласия больных. Научно-исследовательская работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения и подтверждается достаточным объемом клинического материала (обследовано 228 пациентов).

В исследовании доказано, что реализация реабилитационных мероприятий в рамках биопсихосоциальной модели позволяет улучшить показатели бессобытийной выживаемости больных ранним раком молочной железы, кроме того, определены ключевые факторы, негативно влияющие на показатели бессобытийной выживаемости: наличие неoadъювантной химиотерапии в анамнезе, пожилой возраст и наличие менопаузы.

Показано, что проведение реабилитационных мероприятий в рамках биопсихосоциальной модели позволяет в дальнейшем снизить потребность в реабилитации и лечении сопутствующей патологии у больных ранним раком молочной железы. В качестве эффективного инструмента оценки потребности в реабилитации в соответствии с биопсихосоциальной моделью использована международная классификация функционирования, убедительно продемонстрировавшая эффективность в оценке функциональных нарушений.

Кроме того, в исследовании оценивались основные факторы, снижающие качество жизни больных рРМЖ в ходе комплексного лечения, что позволяет эффективно диагностировать нарушения функционирования на ранних этапах, и как следствие, более результативно проводить реабилитационные мероприятия.

Результаты исследования были представлены в рамках заседания научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI-онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020); на конкурсе научных работ молодых ученых России (Санкт-Петербург, 2020); на XVIII Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2020» (Москва, 2020); на 1-ом Национальном междисциплинарном конгрессе «Времена года. Женское здоровье-от юного до серебряного и золотого возраста» (Москва, 2020). Тезисы по материалам диссертации опубликованы на постерной сессии конгресса «San-Antonio Breast Cancer Symposium» (Сан-Антонио, США, 2020).

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК.

Личный вклад автора состоит в разработке методологии и дизайна научного исследования, определении объема выборки, распределении пациентов на подгруппы. Автором проводилась клиническая работа с пациентами на всех этапах исследования, проведение обобщения и статистической обработки полученных данных, формирование выводов и практических рекомендаций.

Результаты исследования изложены с достаточной степенью полноты, в диссертации содержится необходимое количество таблиц и диаграмм, тема раскрыта всесторонне. Поставленная цель и задачи достигнуты в полной мере и представляют большой научный и клинический интерес.

При написании диссертации был обработан достаточный объем первичных данных, использованы современные исследовательские методики, применены актуальные методы статистического учета. Все это, несомненно, позволило автору достигнуть поставленных целей и решить обозначенные задачи, полностью обосновать выводы, а также получить достоверные результаты, основанные на разностороннем глубоком анализе полученных в ходе исследования данных.

Научная новизна исследования

Автором исследования впервые доказано, что проведение реабилитационных мероприятий в рамках биопсихосоциальной модели дает возможность улучшить показатели бессобытийной выживаемости больных ранним РМЖ.

В диссертационной работе впервые приведены детерминанты качества жизни больных рРМЖ на различных этапах комплексного лечения. Впервые изучены потребности больных ранним РМЖ с точки зрения биопсихосоциальной модели в реабилитации.

Продемонстрирована эффективность осуществления реабилитационных мероприятий и определена значимая роль мультидисциплинарной команды специалистов на всех этапах лечения и реабилитации больных ранним раком молочной железы.

Определен диагностический инструментарий для оценки потребности в реабилитационных мероприятиях больных ранним РМЖ. Обозначена целесообразность использования МКФ с целью систематической и комплексной оценки состояния больных, составления плана реабилитационных мероприятий, учитывающего индивидуальные потребности каждого пациента.

Значимость результатов для науки и практики

Полученные в диссертационном исследовании результаты позволяют повысить эффективность лечения и реабилитации больных рРМЖ. В результате исследования, в практическую деятельность интегрирована международная классификация функционирования. Выявлены детерминанты динамики качества жизни больных ранним раком молочной железы на различных этапах комплексного лечения, что позволяет своевременно корректировать различные виды функциональных нарушений.

Продемонстрированы несомненные преимущества участия в реабилитации мультидисциплинарной команды специалистов, включающей в себя онколога, специалиста по реабилитации, инструктора-методиста по лечебной физкультуре, специалиста по эргореабилитации, медицинского психолога и среднего медицинского персонала, на всех этапах лечения больных ранним раком молочной железы по сравнению с контрольной группой.

Общая характеристика работы

Материалы диссертационного исследования представлены на 146 страницах машинописного текста, включают в себя введение, 4 главы: 1 глава - обзор литературы, 2 глава - материал и методы, 3 глава - результаты собственных исследований, 4 глава – обсуждение полученных результатов, клинический случай, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы. Диссертация иллюстрирована 50 таблицами, 10 рисунками и 2 приложениями. Обзор литературы по изучавшейся проблеме представляет анализ 148 источников (22 отечественных и 126 зарубежных).

В I главе изучен международный опыт влияния физической и психосоциальной реабилитации на результаты лечения и функциональное состояние больных ранним раком молочной железы. Описана суть и основные этапы развития биопсихосоциальной модели

реабилитации, определена совокупность негативных факторов комплексного противоопухолевого лечения, оказывающих влияние на функциональное состояние и качество жизни больных рРМЖ. В обзоре литературы определены методики выявления потребностей в реабилитации, приведены особенности построения реабилитационного диагноза у больных рРМЖ.

Автор не раскрыл причины выбора группы пациентов, справедливо подобрал для включения в исследование больных ранним раком молочной железы.

Исследователь демонстрирует информированность в отношении обсуждаемых вопросов, как в области онкологии, так и в области восстановительной медицины, дает свое осмысление нерешенных проблем, обосновывает дизайн своего исследования.

В главе II «Материалы и методы» подробно представлена характеристика больных ранним раком молочной железы основной и контрольной групп. Дано описание использованных в работе методов обследования больных, описаны этапы исследования, диагностический инструментарий для выявления ограничений функционирования больных ранним раком молочной железы, описан состав мультидисциплинарной команды специалистов. В исследование были включены сведения о 228 больных рРМЖ, пациенты распределены на 2 группы: основная (n=114) - получали реабилитационные мероприятия в соответствии с биопсихосоциальной моделью, контрольная (n=114) - подобрана ретроспективно, пациенты получали реабилитацию по назначению врача. Пациенты обеих групп разделены на подгруппы в зависимости от предоперационного лечения: 76 больных рРМЖ получали неoadъювантную химиотерапию (НАПХТ) (подгруппы 1, 3); подгруппы пациентов, не получавшие НАПХТ, составили 38 человек (подгруппы 2, 4). Химиотерапия проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению опухолей молочной железы. Бессобытийная выживаемость рассчитана за 2-х летний период наблюдения. В качестве цензурируемых событий принимались любые события из категорий: прогрессирование основного заболевания, обострение сопутствующей патологии, второе онкологическое заболевание, смерть по причине обострения сопутствующей патологии. Для оценки потребности в реабилитационных мероприятиях и применимости биопсихосоциальной модели реабилитации, выделены 3 уровня функционирования, к каждому из которых подобраны соответствующие функциональные шкалы и категории МКФ, отражающие субстрат оценки и степень его нарушения. На основании изучения мета-анализов и литературных данных, разработан комплекс лечебных физических упражнений, который проводился пациентам на всех этапах лечения: предоперационном (предреабилитация), раннем (1 этап) и отсроченном (2 этап) послеоперационном и амбулаторном (3 этап).

В III главе автором произведена оценка 2-х летняя бессобытийной выживаемости больных ранним раком молочной железы, включающая унивариантный и многофакторный анализы с учетом возрастных групп пациентов, наличия неоадьювантной химиотерапии и менопаузального статуса.

Произведен анализ потребности больных ранним раком молочной железы в реабилитационных мероприятиях в зависимости от этапа лечения. Проведена подробная оценка статуса больных ранним раком молочной железы в соответствии с выделенными уровнями функционирования биопсихосоциального подхода и диагностическими методиками. Выявлена взаимосвязь между используемыми диагностическими шкалами и доменами МКФ, дана оценка применимости МКФ в медицинской реабилитации больных ранним раком молочной железы.

Определены детерминанты динамики качества жизни больных ранним раком молочной железы в зависимости от этапа лечения с целью прогнозирования ограничений функционирования и разработки плана реабилитационных мероприятий. На основании изучения мета-анализов и литературных данных, был разработан комплекс лечебных физических упражнений, который проводился пациентам на всех этапах лечения:

- предоперационный (предреабилитация);
- ранний (1 этап);
- отсроченный (2 этап) послеоперационном;
- амбулаторный (3 этап).

Основные принципы комплексного подхода в лечении и реабилитации больных рРМЖ, основанные на лечебных физических упражнениях представлены ниже:

- Предоперационный период включал: ЛФК, обучение больных РМЖ правильному диафрагмальному дыханию, приемам откашливания и смене положения тела в постели.
- Ранний (1-3 суток после операции) послеоперационный период: индивидуальные занятия, направленные на конкретные нарушения функционирования, диафрагмальное дыхание, пальчиковая гимнастика, повороты головы и шеи, общеукрепляющие физические упражнения.
- Отсроченный (4-7 суток после операции) послеоперационный период: подготовка к восстановлению общей двигательной активности и объему движений в плечевом суставе с оперированной стороны после снятия дренажной системы с ограничением на сгибание и отведение в 90°.
- Амбулаторный этап: групповые занятия ЛФК с различным спортивным инвентарем и нагрузкой на все группы мышц.

- ЛФК средней интенсивности (150 минут в неделю, 12 недель) сочеталась с коррекцией диеты.
- Психологическая реабилитация проводилась на всех этапах лечения в течение 40-60 минут 1-2 раза в неделю: когнитивно-поведенческая терапия с включением методик психообразования, реструктуризации, обучение навыкам отслеживания иррациональных установок, обучение навыкам совладания со стрессом.

В IV главе, посвященной обсуждению результатов проведенного исследования, автор демонстрирует значимость реализации реабилитационных мероприятий в рамках биопсихосоциальной модели, что позволяет улучшить показатели бессобытийной выживаемости больных ранним раком молочной железы. Автором оценены факторы, влияющие на показатели бессобытийной выживаемости, при этом наиболее негативное влияние оказывали следующие: наличие неоадьювантной химиотерапии в анамнезе (OR=0,84, 95% ДИ [0,77; 1,1]; p=0,022), пожилой возраст (OR=1,04, 95% ДИ [0,81; 1,29]; p=0,047), наличие менопаузы (OR=0,87, 95% ДИ [0,82;0,97]; p=0,024)

Осуществление реабилитационных мероприятий в рамках биопсихосоциальной модели позволяет снизить потребность в необходимости повторных обращений – пациенты основной группы демонстрировали снижение потребности в реабилитационных мероприятиях – к 6 месяцу наблюдения отмечалось сближение показателей со значениями предоперационного периода (p=0,028, t=2,16), а к 12 месяцу потребность в физической и социальной реабилитации снижалась с 65% до 33% (p=0,047, t=2,11), а необходимость в психологической реабилитации снижалась с 79% до 63% (p=0,031, t=2,21), при этом в контрольной группе наблюдались стабильно высокие показатели потребности в реабилитации.

Автором определен диагностический инструментарий для оценки потребности в реабилитационных мероприятиях при раннем раке молочной железы: визуально-аналоговая шкала (r=0,879, p=0,0009), шкала выраженности одышки (r=0,966, p=0,0089), шкала астенического состояния (r=0,899, p=0,0006), опросник исходов и неспособности руки и кисти (r=0,321, p=0,044), шкала дистресса (r=0,812, p=0,0008), Канадская шкала выполнения деятельности (r=0,868, p=0,0007). Между доменами МКФ и используемыми диагностическими методиками выявлена взаимосвязь, что позволяет сделать вывод о применимости МКФ в оценке функционирования больных ранним раком молочной железы.

Проанализированы показатели динамики качества жизни больных ранним раком молочной железы в ходе лечения, при этом отмечена разница в подгруппах пациентов в зависимости от наличия неоадьювантной химиотерапии.

У пациентов, не получавших НАПХТ: на предоперационном этапе наблюдается снижение психологического ($t=2,06$, $p=0,043$) и физического функционирования ($t=2,38$, $p=0,019$); на послеоперационном этапе, спустя 6 и 12 месяцев к имеющимся нарушениям добавляется снижение социального функционирования. Детерминантами динамики КЖ больных ранним раком молочной железы, получавших НАПХТ, на всех этапах лечения являются: снижение психологического ($t=2,54$, $p=0,021$), физического ($t=2,11$, $p=0,039$), социального функционирования ($t=2,99$, $p=0,017$).

В **заключении** автор кратко резюмирует результаты своего исследования, анализирует полученные данные, сопоставляя их с данными литературы. Из обсуждения результатов исследования вытекают выводы и практические рекомендации диссертационной работы, которые соответствуют целям и задачам исследования. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

Представленные выводы полностью отражают задачи исследования, содержание работы и новизну полученных данных. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической и научно-педагогической деятельности.

Диссертация написана литературным языком, качественно иллюстрирована. Автореферат отражает основные положения диссертации. Опубликованные научные работы полностью отражают основные материалы исследования, в том числе 5 публикаций в журналах, рецензируемых ВАК.

Вопросы:

1. Чем обусловлен выбор категории пациентов, участвующих в исследовании?
2. Производилась ли оценка воздействия лучевой терапии на показатели функционирования больных ранним раком молочной железы?

Заключение

Диссертация Ключе Валерии Алексеевны «Биопсихосоциальный принцип в лечении и реабилитации больных ранним раком молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – онкология, 3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, является законченной научно-квалификационной работой. Данная работа содержит новые решения актуальной научной задачи, в частности, необходимость применения биопсихосоциального подхода в медицинской реабилитации, как инструмента повышения эффективности реабилитационных мероприятий и улучшения бессобытийной выживаемости у больных ранним раком молочной железы. Материалы работы

опубликованы и обсуждены на съездах и конгрессах, получив при этом положительную оценку.

Все это показывает, что диссертационная работа Ключе Валерии Алексеевны «Биопсихосоциальный принцип в лечении и реабилитации больных ранним раком молочной железы», соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции от 11 ноября 2021 года №1539), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – онкология, 3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия.

доктор медицинских наук, профессор, академик
РАН, заслуженный врач Российской Федерации,
профессор кафедры спортивной медицины и
медицинской реабилитации федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Первый
Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Лядов Константин Викторович



Подпись К.В. Лядова удостоверяю:
Ученый секретарь

«30» ноября 2022 г.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет) 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Тел. +7 (495) 609-14-00, e-mail:
rektorat@sechenov.ru