

УТВЕРЖДАЮ

ректор федерального государственного
бюджетного образовательного

учреждения высшего образования

"Красноярский государственный
медицинский университет

имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент

Протопопов Алексей Владимирович



«29» мая 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Пензина Олега Владимировича на тему «Прогностическая модель для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения», представленной к защите в диссертационный совет Д208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика (медицинские науки).

Актуальность работы

Диссертационная работа Пензина Олега Владимировича посвящена построению прогностической модели для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений во время химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний. Химиотерапевтические препараты обладают побочным токсическим действием на здоровые ткани, особенно в случае высокой пролиферативной активности в них, так в красном костном мозге могут повреждаться клетки-предшественники форменных элементов крови, что проявляется анемией и цитопениями в периферической крови с соответствующим функциональным дефицитом. Миелотоксические

осложнения химиотерапии снижают качество жизни пациентов и могут вовлекаться в патогенез еще более тяжелых, а иногда смертельных осложнений.

Таким образом, химиотерапевтическое лечение требует соблюдения баланса между переносимостью и эффективностью терапии, обусловленной реализацией запланированного количества курсов лечения, интервалов между ними и курсовых доз противоопухолевых препаратов. Снижение интенсивности дозы химиотерапевтических препаратов приводит к нелинейно большему снижению эффективности лечения злокачественных новообразований.

Наличие персонифицированного прогноза тяжелой миелотоксичности для конкретного пациента перед назначением каждого курса во время длительного химиотерапевтического лечения, позволит врачу-онкологу предпринять меры по профилактике и контролю данных осложнений.

Указанное выше свидетельствует о своевременности и актуальности работы, выполненной Пензиным О.В., она представляет интерес для практического здравоохранения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Пензина О.В. выполнена в рамках проблемы, разрабатываемой в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тематика исследования входит в приоритетные направления государственной политики в области национальной технологической инициативы, а также в федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» национального проекта Российской Федерации «Здравоохранение».

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна заключается в том, что в работе Пензина О.В. были обоснованы и предложены подходы к созданию прогностической модели оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапии, обеспечивающие возможность ее применения при солидных злокачественных опухолях разнообразных локализаций и различных схемах их химиотерапевтического лечения.

Разработанная автором модель состоит из четырех регрессионных функций для основных видов миелотоксичности: постцитостатической анемии, тромбоцитопении, лейко- и нейтропении. Для генерации прогнозов по каждому виду токсичности используется единый набор входных данных, состоящих из клинических и лабораторных показателей, доступных в рутинной клинической практике.

Автор демонстрирует возможность извлечения ценных выводов из медицинских данных о рутинной клинической практике, накапливаемых в медицинских информационных системах, используемых для автоматизации лечебно-диагностического процесса.

Подходы, предложенные автором, могут использоваться в других исследованиях рутинной клинической практики

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты работы Пензина О.В. обладают большой научно-практической значимостью. Разработанная автором модель прогноза миелотоксичности может быть встроена в действующую медицинскую информационную систему для осуществления скрининга тяжелых миелотоксических осложнений в момент планирования каждого из курсов, во время длительного химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний. Таким образом может быть обеспечена персонализация проводимой противоопухолевой терапии и адаптация лечения под

изменяющиеся во времени (и как правило ухудшающиеся) показатели пациента.

Для упрощения внедрения в информационные системы клинические и лабораторные показатели, используемые в качестве входных данных, были сопоставлены с российскими и международными терминологическими системами – максимально «бесшовная» интеграция прогностической модели значительно улучшает пользовательский опыт, позволяя скринингу миелотоксичности проходить в фоновом режиме, а также исключает механические ошибки и опечатки при ручном вводе данных о пациенте.

Личный вклад автора

Автор демонстрирует глубокое погружение в предметную область клинической онкологии, им проведен анализ отечественных и зарубежных источников по оценке и прогнозированию миелотоксических осложнений, на основании изученного опыта сформулированы требования к разрабатываемой в ходе работы прогностической модели.

Автором спланирован и реализован сложный дизайн исследования, собран большой объем деперсонифицированных (обезличенных) медицинских данных, включающих сведения о 47552 курсах химиотерапии, проведенных 8119 пациентам в течение 7 лет с 2011 по 2017 годы.

Полученные данные были обработаны с помощью современных методов математической статистики для создания регрессионных функций, отбора лучших из них, проведения тестирования на ретроспективных данных и оценки устойчивости созданной прогностической модели на проспективной выборке.

По теме диссертации автором подготовлено и опубликовано 5 печатных работ: из них 3 статьи в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Автореферат полностью

отражает основные положения и содержание диссертации, выводы и практические рекомендации.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Работа выполнена с использованием современных методических подходов и инструментария математической статистики на значительном объеме исследуемого материала, что позволило обосновать научные положения и выводы, которые не вызывают сомнения.

Автор уделяет большое внимание проверке результатов выполняемого моделирования, в начале используя для этого случайно выделенную контрольную часть ретроспективной выборки. Затем полученные регрессионные функции были проверены на отдельно собранной дополнительной контрольной выборке.

Успешное прохождение дополнительной валидации позволила перейти к началу опытной эксплуатации в рамках автоматизированного рабочего места врача-онколога и оценке созданной прогностической модели на проспективной выборке исследования.

Структура и содержание работы

Диссертация построена по классическому принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Объем диссертации составляет 168 страниц текста, проиллюстрированного 12 рисунками и 43 таблицами. Библиографический указатель включает ссылки на 138 источников, из которых 77 представлены научными трудами зарубежных авторов.

Во введении к работе автор описывает цель, задачи и актуальность решаемой научной проблемы, научную новизну и практическую значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературы по проблематике миелотоксичности и ее прогнозирования, итогом которого становятся требования к прогностической модели миелотоксичности, разрабатываемой в рамках исследования.

Во второй главе приведено подробное описание материалов и методов исследования. Указаны критерии включения и исключения, применявшиеся для выгрузки данных для исследования. Приведены характеристики выборок исследования и описание статистических методов, применявшихся в работе.

В третьей главе описаны этапы создания и валидации четырех регрессионных функций, составляющих прогностическую модель.

В заключении автор излагает и обсуждает основные положения, выносимые на защиту, приводит сведения о материалах и результатах, а также возможных ограничениях исследования.

Выводы и практические рекомендации в диссертационной работе обоснованы, аргументированы и вытекают из данных исследования, соответствуют целям и задачам.

Замечания и предложения

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Пензина Олега Владимировича на тему «Прогностическая модель для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения», является законченной научно-квалифицированной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне под руководством д.м.н., профессора Зарубиной Татьяны Васильевны и при научном консультировании к.м.н. Швырёва Сергея Леонидовича, содержащей новое решение актуальной научной задачи: прогнозированию риска развития тяжелых миелотоксических осложнений во время химиотерапевтического лечения солидных злокачественных новообразований с использованием методов

математической статистики и моделирования, имеющей существенное значение для математической биологии и биоинформатики в медицинских науках.

По актуальности, объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости рассматриваемая диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии по общественному здоровью, гигиене и биоинформатике ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России протокол № 3 от 25 мая 2020 года.

Председатель проблемной комиссии по общественному здоровью, гигиене и биоинформатике
заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики
доктор медицинских наук (специальность 03.01.09 – математическая биология, биоинформатика), профессор
Заслуженный врач России

Виноградов Константин Анатольевич

Подпись д.м.н., профессора Виноградов К.А. заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Почтовый адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1

Контактный телефон: 8 (391) 228-08-76, 8 (391) 220-13-95

E-mail: rector@krasgmu.ru