

ОТЗЫВ

Официального оппонента Мазур Лилии Ильиничны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Диникиной Юлии Валерьевны «Оптимизация оказания помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основе стратификации факторов риска и оценки исходов терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность работы

Актуальность выбранной автором темы несомненна, т.к. медуллобластома является высоко агрессивной и крайне гетерогенной опухолью. Медуллобластома занимает лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований центральной нервной системы у детей и составляет 20%. Как правило пик заболеваемости приходится на возраст от 5 до 9 лет, тем не менее случаи медуллобластомы могут наблюдаться и у подростков, реже – у молодых взрослых. Причина заболевания не установлена, тем не менее повышенный риск развития опухолей ЦНС и, в частности, медуллобластомы, может иметь место при редких врожденных синдромах предрасположенности к опухолевым заболеваниям. В литературе приводится большое число исследований, проведенных в поиске других этиологических факторов. Но на сегодняшний день таковых, в том числе связанных с особенностями образа жизни родителей пациента, не установлено.

На сегодняшний день лечение первичной медуллобластомы даёт хорошие результаты, определяемые высокими показателями долгосрочной выживаемости в пределах 75-80%. Глубокое понимание молекулярных основ медуллобластомы позволяет внедрить стратификацию прогностических рисков для случаев первичного заболевания, при этом в ряде групп являющейся обоснованием для изменения лечебной тактики. Летальность пациентов с медуллобластомой будет обусловлена развитием рецидивов и рефрактерных случаев, значимо реже лекарственно-индуцированной токсичностью или развитием вторичных опухолей. Однако нерешенными вопросами остаются возможности

противорецидивной терапии и результаты ее применения как в отношении продолжительности жизни, так и соматических исходов заболевания.

Говоря об актуальности, можно уточнить, что одним из наиболее значимых вопросов остается своевременная верификация диагноза как в дебюте, так и в рецидиве медуллобластомы, что может быть достигнуто путем выполнения скрининговых мероприятий в группах риска, а также внимательного отношения к первым патогномоничным симптомам и жалобам пациента и/или родителей. Поздняя же диагностика приводит к верификации на распространенных стадиях, требует более агрессивного и длительного лечения, повышает вероятность осложнений, а в последующем ухудшает прогноз.

Увеличивающаяся продолжительность жизни пациентов с первичными и рецидивирующими медуллобластомами актуализирует вопросы наблюдения в отдаленном периоде с целью контроля коморбидных состояний и своевременной их коррекции.

Таким образом, представляется целесообразным обновление концепции медико-социального сопровождения данной категории пациентов с привлечением врачей педиатров на всех этапах оказания помощи. Необходимо обучение вопросам онкологической настороженности, определения позиций междисциплинарного медицинского сопровождения, грамотного трансфера и маршрутизации пациентов, чему Диникина Юлия Валерьевна посвятила представленное диссертационное исследование.

Теоретическая и научно-практическая значимость результатов исследования

В работе Диникиной Ю.В. впервые выполнен анализ особенностей течения медуллобластомы у пациентов детского возраста в разные фазы заболевания, направленной на поиск клинического обоснования для изменения подходов к их педиатрическому наблюдению и лечению.

Полученные результаты сравнительного анализа клинической симптоматики у пациентов при прогрессировании или рецидивирования медуллобластомы, указывают на отсутствие в большинстве случаев симптоматических форм по сравнению с первой активной фазой, а также

подтверждают наличие характерных паттернов в зависимости от возраста пациента, локализации опухоли и ее молекулярно-генетических вариантов. В свою очередь это подчеркивает важность активного мониторинга в группах наблюдения, определяет сроки и объем требуемой диагностики.

В работе широко представлены исходы лечения рефрактерных и рецидивирующих медуллобластом с применением различных вариантов противоопухолевой терапии. Автором оценены эффективность и сопряженная токсичность различных методов, на основании чего разработаны алгоритмы к выбору лечебной тактики. В работе получены результаты анализа отдаленных коморбидных состояний и качества жизни пациентов после противорецидивной терапии, что является уникальными для изучаемой категории пациентов. А также заслуживает внимания врачей педиатров и узких специалистов с целью индивидуализации подходов диспансеризации и реабилитации.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Диссертация Диникиной Ю.В. написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено на 317 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического списка. Диссертация содержит 57 таблиц, 86 рисунков. Список литературы обширен и включает 445 источников, из них 35 отечественных и 410 зарубежных.

Введение включает приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены и конкретно сформулированы цель и задачи исследования.

Обзор литературы посвящен проблеме оказания медицинской помощи пациентам с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на всех этапах, включая представление о современных подходах к диагностике, существующие и перспективные опции терапии, а также аспекты ранних и отдаленных осложнений и их коррекцию. Анализируя имеющиеся на современном этапе научные данные, автор указывает на несовершенство

существующих подходов, значимость более глубокого изучения проблемы с необходимостью разработки персонифицированных подходов к ведению пациентов детского возраста с указанной патологией. В обзоре литературы четко описываются вопросы диспансеризации, педиатрического сопровождения рефрактерной и рецидивирующей медуллобластомы. Автор подчеркивает роль врача педиатра первичного звена здравоохранения в ведении пациентов с медуллобластомой. Текст изложен стилистически и грамматически корректно.

В главе «Материалы и методы исследования», четко представлен дизайн работы, изучаемые группы пациентов. Работа проведена в два этапа. Первый этап выполнялся в рамках ретроспективного когортного многоцентрового исследования, второй – проспективного многоцентрового без интервенции. Всего включено 270 детей с рефрактерными и рецидивирующими медуллобластомами, из них 48 соответствовали критериям включения в проспективный этап исследования. Выделение в общей когорте клинических групп для сравнения логично, соответствует заявленным цели и задачам. Все применяемые методы с целью получения данных обоснованы. Для оценки полученной информации были подобраны современные статистические методы, наиболее пригодные для решения возникающих вопросов с выполнением описательного и сравнительного статистического анализа.

В главах 3-7 изложены результаты собственного исследования. В третьей главе дана подробная характеристика фенотипа рефрактерной и рецидивирующей медуллобластомы в разные фазы болезни с результатами сравнительного анализа, охарактеризована роль факторов, таких как возраст, молекулярно-генетические особенности, локализация первичной опухоли и гистологический вариант, влияющих на клиническое течение болезни. Сделан вывод, что в исследуемой когорте встречаемость МБ статистически значимо выше у мальчиков. Сроки развития МБ переменны и могут встречаться через 10 лет и более после завершения противоопухолевого лечения. Четвертая глава посвящена результатам оценки эффективности и ранней токсичности различных режимов химиотерапии, а также лучевой терапии, применяемых в качестве противорецидивного лечения рефрактерной и рецидивирующей

медуллобластомы. Автор представил подробный анализ выживаемости, в том числе с применением многопараметрического анализа данных и оценкой рисков. Продемонстрированы возможности снижения интенсивности применяемых режимов химиотерапии, а также высокий вклад облучения в улучшение выживаемости больных.

Пятая и шестая главы посвящены результатам оценки соматического здоровья и качества жизни излеченных пациентов. Автор акцентирует внимание на возможность достижения благоприятных исходов не только в отношении продолжительности жизни, но и сохранного соматического и психического здоровья, что в целом является существенным обоснованием для смены парадигмы оказания медицинской помощи с участием педиатров, детских онкологов и других специалистов узких профилей.

В седьмой главе автором представлены разработанные на основании собственных данных алгоритмы и рекомендации по курации пациентов с рефрактерными и рецидивирующими медуллобластомами с обоснованием дифференцированной роли врача педиатра и детского онколога на всех этапах оказания медицинской помощи. Врач педиатр участвует в активном контроле отдаленной токсичности терапии и статуса основного заболевания.

В главе, посвященной обсуждению собственных результатов, автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения, выносимые на защиту. Проведен сравнительный анализ с данными литературы, подведены итоги проведенного исследования с акцентом на наиболее значимые результаты. Обосновано применение разработанных алгоритмов персонифицированной тактики на разных этапах диагностики, лечения и наблюдения в отношении данной группы пациентов. Педиатр, прошедший обучение по междисциплинарной программе, сможет эффективно руководить этапами медицинской помощи в части своей зоны ответственности: контролем за общесоматическим статусом, процессами ранее назначенной терапии осложнений, своевременным привлечением соответствующих консультантов, определением возможности и готовности пациента к реабилитации, а также наблюдением за психическим и социальным статусом.

Раздел «Заключение» представлен кратким резюме по итогам диссертационного исследования с последующим представлением перспектив дальнейшей разработки темы диссертации. Выводы сформулированы чётко, полностью соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту. Практические рекомендации способствуют решению практических клинических задач, связанных с данной проблемой.

Исследование, выполненное Диникиной Ю.В., является самостоятельной законченной работой, представляющей теоретический, клинический и практический интерес. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования соответствуют поставленным цели и задачам, а полученные выводы достаточно аргументированы клиническим материалом, качественной статистической обработкой данных и вытекают из полученных результатов.

Диссертационная работа оформлена классически, написана хорошим литературным языком, соблюдены все требования к научно-квалификационным работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Отражает наиболее важные положения диссертации, даёт представления о проделанной работе, содержит всю необходимую информацию, основные выводы и положения диссертации. В целом, диссертационная работа Диникиной Ю.В. заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.6. Онкология и лучевая терапия.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Цель и задачи сформулированы в соответствии с названием диссертационного исследования. Количество пациентов достаточно для формирования корректной выборки. Автором

подробно изложен дизайн исследования и тактика выбора пациентов. Корректно проведен статистический анализ с использованием современных методов математической обработки данных, что позволило обосновать сделанные в работе выводы и сформулировать практические рекомендации. Статистическая достоверность полученных в ходе работы результатов не вызывает сомнения. Сформулированные в диссертации результаты Диникиной Ю.В. дополняют опубликованные данные как отечественных, так и зарубежных авторов об изучаемом заболевании.

Выводы логично обоснованы, следуют из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Вопросы

1. Верно ли утверждение, что в исследовании единственной причиной летальности пациентов являлось прогрессирование основного заболевания? Уточните пожалуйста, проводился ли учет пациентов, умерших от других причин, сопутствующих заболеваний, осложнений лечения?

2. Существуют ли на Ваш взгляд доступные в рутинной практике методы профилактики предполагаемой токсичности противоопухолевой терапии для пациентов данной группы?

Заданные вопросы позволяют более широко раскрыть тему исследования и не сказываются на его общей положительной оценке.

Апробация работы и публикации

Основные результаты работы представлены в 39 публикациях, из них 31 статья опубликована в научных изданиях, входящих «В перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата, ученой степени доктора медицинских наук», рекомендованных ВАК РФ, и 5 – в журналах, индексируемых в базе Scopus.

Основные положения диссертации многократно обсуждены и доложены на региональных, национальных и международных конференциях и конгрессах.

Личный вклад автора

Личный вклад Диникиной Ю.В. состоит в непосредственном личном участии во всех этапах диссертационного исследования, включая планирование, разработку дизайна, выполнение обзора и анализа современной литературы, клинической части исследования, а также медико-статистической обработки материала.

Представленная работа свидетельствует о высоком уровне компетентности и профессионализме автора в вопросах лечения пациентов с МБ, а также глубокой посвященности в вопросы педиатрического сопровождения этой категории детей.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальностей

Диссертационное исследование Диникиной Ю.В. по объему выполненных исследований и решенных задач в полной мере соответствует обеим заявленным специальностям - 3.1.21. «Педиатрия» (П.3,6,7) и 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» (П.3,7,10).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении – работе педиатрических, детских онкологических стационаров и поликлиник, в программах подготовки врачей педиатров, детских онкологов, узких специалистов.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Диникиной Юлии Валерьевны «Оптимизация оказания помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основе стратификации факторов риска и оценки исходов терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальных проблем педиатрии и детской онкологии, связанных с совершенствованием оказания медицинской помощи, а именно алгоритмов

Представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук работа Диникиной Ю.В. по актуальности, научной и практической значимости, объёму проведенных исследований, количеству публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора соответствует всем требованиям, в том числе п. 9-14, раздела II Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. от 16.10.2024 №1382) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Диникина Юлия Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Лилия Ильинична Мазур

Map

Ольга Вячеславовна Борисова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д.89
Тел.: +7(846) 374-10-04
E-mail: info@samsmu.ru
Web сайт: samsmu.ru

« 29 » апрель 2025 г.