

## ОТЗЫВ

**Официального оппонента Харитоновой Любови Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на диссертационную работу Диникиной Юлии Валерьевны на тему «Оптимизация оказания помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основе стратификации факторов риска и оценки исходов терапии», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

### **Актуальность избранной темы**

Диссертационная работа Диникиной Ю.В. посвящена одной из актуальной и малоизученной проблеме – рефрактерной и рецидивирующей медуллобластоме у детей.

Ранее таковые опухоли рассматривались как инкурабельные состояния, отсутствовали подходы к их динамическому мониторингу и противорецидивному лечению. На сегодняшний день, появление новых современных технологий противоопухолевой терапии позволяет изменить парадигму оказания помощи этой когорте детей и перевести их в курабельное состояние, что влечет за собой возрастающую значимость соматического здоровья и качества жизни излеченных пациентов.

Однако, по-прежнему сохраняется дефицит данных об исходах рефрактерной и рецидивирующей медуллобластомы у детей, отсутствуют унифицированные программы противорецидивного лечения, ограничены представления о коморбидности и качестве жизни больных, перенесших противоопухолевую терапию второй и последующих линий.

Актуальными остаются вопросы онкологической настороженности и алгоритмов диагностики ранней и отдаленной полиорганной недостаточности после комбинированной химио- и лучевой терапии, а также нейрохирургического лечения на этапах амбулаторного наблюдения детей врачами-педиатрами.

В связи с вышеизложенным разработка программ мультидисциплинарного мониторинга, их своевременного лечения и реабилитации решает не только проблему улучшения качества жизни этой когорты детей, но и определяет медико-социальную проблему, касающуюся профилактики, лечения и реабилитации детей со столь тяжелой орфанной патологией.

Соискателем в представленной диссертационной работе в полном объеме изложена актуальность изучаемой проблемы с достаточным количеством ссылок на современные российские и международные исследования.

### **Научная новизна исследования**

Автором впервые в педиатрической практике изучены особенности клинического течения медуллобластомы в различные периоды заболевания: в дебюте, рецидиве и стадии беспрогрессивной выживаемости с учетом возраста пациентов, локализации патологического процесса, молекулярно-биологических характеристик заболевания. Определены подходы педиатрического скрининга и наблюдения указанной когорты пациентов.

Продемонстрированы преимущества применения низкоинтенсивных режимов химиотерапии (в том числе метрономных) у пациентов детского возраста с рефрактерными и рецидивирующими формами медуллобластом. Доказана равнозначная эффективность и меньшая ассоциированная токсичность используемых режимов химиотерапии по сравнению со стандартными высокоинтенсивными режимами противоопухолевой терапии.

Обоснована необходимость применения лучевой терапии, в том числе повторной, в случаях рефрактерного и рецидивирующего течения медуллобластомы.

Оптимизирована стратегия выбора режима противоопухолевой терапии второй линии при рефрактерных и рецидивирующих формах медуллобластомы у детей с учетом предшествующего объема специфического лечения, сроков развития прогрессии/рецидива и распространения заболевания.

Принципиально новым является анализ и разработка стратификации рисков осложненного течения при рецидивирующей и рефрактерной медуллобластоме в зависимости от клинических, морфологических и молекулярно-биологических особенностей опухоли.

Выявлены новые прогностически значимые факторы риска агрессивного течения МБ.

Проведена оценка отдаленных коморбидных состояний и качества жизни пациентов, достигших второй и последующей ремиссии заболевания и продемонстрирована высокая частота удовлетворительного качества жизни (82,8%) и отсутствие клинически значимой коморбидности (18%) в исследуемой когорте.

Разработаны персонифицированные педиатрические программы скрининга, ранней диагностики и мониторинга медуллобластомы на стадии рецидива заболевания и отдаленных осложнений у пациентов, завершивших противоопухолевую терапию.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации**

Впервые в Российской Федерации на большой когорте больных (270 пациентов) с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой, получивших две и более линий противоопухолевой терапии, был выполнен анализ всех этапов оказания помощи пациентам с оценкой отдаленных исходов их лечения. Автором тщательно сформулированы цель и задачи исследования. В ходе научной работы автором выполнен глубокий обзор зарубежных и литературных источников, представлено современное состояние проблемы. Анализ полученных данных был выполнен на высоком методологическом уровне с использованием современных методов статистики.

На защиту вынесены пять положений, которые четко демонстрируют полученные результаты и выводы. Работа хорошо иллюстрирована таблицами, графиками, гистограммами. Валидность полученных результатов по общей и беспрогрессивной выживаемости обоснована количеством пациентов.

Выводы соответствуют поставленным цели задачам. Практические рекомендации определяют конкретные пути реализации полученных результатов.

Материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на различных российских и международных научно-практических конференциях.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

**Практическая значимость проведенных автором исследований заключается, прежде всего, в:**

- Возможности снизить затраты на нецелевое использование дорогостоящих лекарственных препаратов и лечение тяжелых ассоциированных осложнений.
- Важным является обоснованная автором необходимость применения лучевой терапии, в том числе и повторного облучения, как основного куративного метода в комбинации с циторедуктивной химиотерапией.
- Равноценная эффективность режимов химиотерапии сниженной интенсивности, включая метрономную химиотерапию, позволяет рекомендовать их в качестве метода выбора противорецидивного лечения.
- Ассоциированные с основным диагнозом и проводимой терапией осложнения развивающиеся на различных этапах заболевания (дебют и рецидив), легли в основу разработки программ мониторинга, определяющих объем и необходимую длительность наблюдения пациентов, достигших ремиссии заболевания.

**Теоретическая значимость обусловлена:**

- Полученными Динкиной Ю.В. новыми данными по демографическому анализу и особенностям клинического течения медуллобластомы у детей.
- Разработкой и внедрением в клиническую практику онкологов, педиатров и хирургов новых подходов к лечению, наблюдению и реабилитации данной когорты детей, а также оказания помощи пациентам с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой в виде активного

педиатрического сопровождения, своевременного реагирования, выбора адекватного объема противоопухолевой и сопроводительной терапии.

- Выявленные автором наиболее неблагоприятные факторы агрессивного течения рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы в исследуемой когорте, закономерности их прогрессирования вносят значительный вклад в решение вопросов выбора оптимальной тактики лечения.

- Предложенный автором способ применения низкоинтенсивных режимов химиотерапии (в том числе метрономных) у пациентов детского возраста с рефрактерными и рецидивирующими формами медуллобластом позволил обосновать отсутствие необходимости использования высокоинтенсивных режимов химиотерапии, включая высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, что привело к значительному снижению инфекционных осложнений. Эти исследования имеют как практическую, так и теоретическую значимость.

- Измененные автором представления об исходах медуллобластомы у детей, с возможностью достижения длительной выживаемости с относительно благоприятным качеством жизни, являются обоснованием для изменения подходов оказания медико-социальной помощи пациентам данной группы.

Предложенные Динкиной Ю.В. алгоритмы мониторинга детей с медуллобластомой на всех этапах оказания помощи с обязательным участием двух ключевых специалистов – врача-педиатра и детского онколога с выделением зон их ответственности, является новаторским взглядом на ранее существовавший подход наблюдения и ведения данной когорты больных.

- Полученные в результате проведения диссертационной работы сведения, могут быть использованы для дальнейших научных исследований в данной области, найдут высокое практическое применение, смогут быть внедрены в повседневную деятельность клинических отделений педиатрии, детской онкологии, медицинской реабилитации, а также амбулаторного звена здравоохранения.

### **Публикации по теме исследования**

По результатам диссертационного исследования Динкиной Ю.В. опубликовано 39 работ, из них 31 статья в журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 патент РФ на изобретение, 2 базы данных.

### **Структура и содержание диссертации**

Работа построена по традиционному принципу, оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертация изложена на 317 печатных страницах формата А4 и состоит из

«Введения», трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты»), «Заключения», «Выводов», «Практических рекомендаций», «Списка литературы». Список литературы включает в себя 35 отечественных и 410 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 86 рисунками и 57 таблицами.

Во введении последовательно обосновывается актуальность диссертационного исследования, указаны его цели и задачи, а также научная новизна и практическая значимость. Представлена информация о соответствии диссертационного исследования паспортам специальностей, указаны сведения о личном вкладе автора и публикациях основных результатов исследования.

Глава первая «Обзор литературы» состоит из 6 разделов, в которых последовательно освещены вопросы эпидемиологии медуллобластомы, современные подходы к ее диагностике и лечению, проанализированы существующие рекомендации и алгоритмы диспансерного педиатрического наблюдения, при этом автор акцентирует внимание на имеющийся дефицит данных по изучаемой нозологии с отсутствием крупнокогортных многоцентровых исследований, а также необходимость смены существующей в течение длительного периода времени концепции медико-социального сопровождения этой категории пациентов, что легло в основу представленного диссертационного исследования.

Во второй главе «Материалы и методы» представлена методология сбора данных, критерии включения пациентов в исследование, подробно описаны основные этапы диагностики и лечения в разные фазы течения заболевания, инструменты проспективного исследования по изучению качества жизни больных. Методы статистического анализа, особенности их применения в рамках диссертационного исследования, детализация целей использования представлены в полном объеме в структурированной форме в соответствии с существующими рекомендациями.

В третьей главе «Результаты» представлены итоги собственного исследования, имеющего достаточный объем клинических и терапевтических данных. Выполнен сравнительный анализ клинического течения медуллобластомы в разные фазы заболевания – в дебюте и рецидиве, проанализированы различия в зависимости от возраста пациентов, гистологических и молекулярно-генетических особенностей опухоли, сроки верификации диагноза и их влияние на распространение болезни. Проведен глубокий анализ результатов противорецидивной терапии, применяемой у пациентов исследуемой когорты, представлено сравнение использования химиотерапии различной интенсивности в аспектах ее эффективности и сопряженной токсичности, проанализирован вклад методов локального контроля, включая хирургическое лечение и лучевую терапию. Следует отметить, что проведен как одно-, так и многофакторный анализ клинических параметров заболевания и основных терапевтических элементов, оказывающих влияние на

общую и беспрогрессивную выживаемость. Отдельные разделы посвящены оценке отдаленных коморбидных состояний и изучению качества жизни выживших пациентов в сравнении со здоровой популяцией пациентов, а также в зависимости от бремени болезни исследуемой когорты и ассоциированным лечением. В заключительной главе результатов исследования автором представлены разработанные на основании полученных данных и рекомендуемые к внедрению в клиническую практику алгоритмы курации пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой на всех этапах оказания помощи с обязательным участием двух ключевых специалистов – врача-педиатра и детского онколога.

В главе «Обсуждение» автор обобщает итоги работы, полученные в ходе исследования, проводит сравнительную оценку с результатами других исследовательских международных групп и данными российских публикаций.

Практические рекомендации, сформулированные в работе, носят прикладной характер и помогут врачам-педиатрам и детским онкологам в ведении пациентов с медуллобластомой на всех этапах оказания медицинской помощи.

Работа оформлена с соблюдением всех требований к научным квалификационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Аннотация Дининой Ю.В. полностью соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает основное содержание работы, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Отмечены немногочисленные технические и стилистические недочеты, не влияющие отрицательно на научную и практическую ценность диссертации.

### **Соответствие содержания исследования заявленной специальности**

По своей научной новизне и практической значимости данное исследование вносит концептуально новые данные в отношении диагностики, диспансеризации, подходов к педиатрическому мониторингу, лечению и реабилитации детей с рефрактерной/ рецидивирующей медуллобластомой, соответствуя паспортам специальностей 3.1.21. Педиатрия (п. 3,6,7) и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (п. 3,7,10).

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Дининой Юлии Валерьевны на тему «Оптимизация оказания помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основе стратификации факторов риска и

оценке исходов терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема оптимизации оказания помощи пациентам с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой путем обоснования наиболее эффективных алгоритмов скрининга, диагностики, методов противоопухолевой терапии и мониторинга на всех ее этапах с участием врача педиатра и детского онколога, имеющей важное развитие для педиатрии и детской онкологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Диникиной Ю.В. соответствует всем требованиям, в том числе п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в актуальной ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

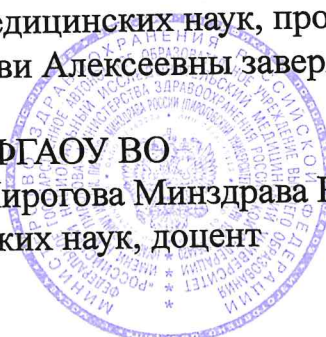
Заведующий кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями  
у детей ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор



Любовь Алексеевна Харитоновна

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
Харитоновой Любви Алексеевны заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,  
кандидат медицинских наук, доцент




Ольга Михайловна Демина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д.1

Телефон: 8 (495) 433-71-31

E-mail: fuv@rsmu.ru

Web сайт: www.dpo.rsmu.ru

« 26 » 03 2025г.