

Проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., доцент К.Б.Мирзаев

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России о научно-практической значимости диссертационной работы 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 и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

На сегодняшний день улучшение результатов лечения онкологических заболеваний у детей, в том числе опухолей центральной нервной системы, и медуллобластомы в частности, определяет необходимость оптимизации ранее существовавших подходов оказания медицинской помощи, направленной на раннюю диагностику в группах риска и популяции, использование наиболее эффективных и менее токсичных методов противоопухолевой терапии, а также своевременного применения адекватных подходов сопроводительной терапии и реабилитации, способствующих улучшению качества жизни излеченных пациентов.

Ребенок с диагнозом «медуллобластома» является пациентом с хроническим заболеванием, требующим длительного наблюдения на всех этапах периода лечения и после его завершения, что определяется как рисками рецидивирующего течения болезни, так и высокой вероятностью развития различных вариантов болезнью-ассоциированных и токсических осложнений, связанных с проводимой противоопухолевой терапией. Принимая во внимание многообразие коморбидных состояний у детей с медуллобластомой, необходимо участие многопрофильной

команды специалистов, при этом очевидно, что главным-специалистом, будет являться врач-педиатр.

Несмотря на высокую изученность первичной медуллобластомы у детей с разработанными стандартизированными подходами к противоопухолевой терапии первой линии и утвержденными алгоритмами стратификации рисков, на сегодняшний день сохраняется существенный дефицит знаний в отношении рефрактерных и рецидивирующих случаев заболевания. Опубликованные литературные данные и проводимые исследования характеризуются малочисленностью и неоднородностью изучаемых когорт, короткими сроками проводимого наблюдения, узкой направленностью решаемых задач, что ограничивает валидность получаемых результатов и возможность их внедрения в рутинную клиническую практику. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день так и не решены вопросы выбора противоопухолевой терапии второй линии для пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением заболевания, роль химио-/лучевой терапии и хирургического лечения, а выбор тактики лечения остается на усмотрение специалистов конкретного учреждения с учетом пожеланий родителей. Кроме того, недостаток данных об исходах в указанной когорте пациентов, определяет низкую информированность медицинского сообщества и неверное представление о ребенке с диагнозом «медуллобластома» как об incurable пациенте. Очевидна необходимость получения сведений о частоте и вариантах коморбидных состояний, качестве жизни выживших больных, с целью планирования необходимого объема наблюдения, обследования, лечения и реабилитации, направленных на улучшение исходов в целом как для каждого конкретного пациента, так и положительного влияния на демографические показатели в части вклада в увеличение продолжительности жизни и снижения затратности медицинской помощи.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования Диникиной Ю.В. несомненна, так как получены новые данные об особенностях клинического течения медуллобластомы в дебюте и рецидиве заболевания в зависимости от

различных факторов со стороны пациента и основного заболевания, что имеет важное значение для разработки персонализированных программ скрининга и наблюдения.

Впервые на большой когорте пациентов продемонстрированы преимущества применения химиотерапии в режимах сниженной интенсивности как в аспектах эффективности, так и снижения ассоциированной лекарственно-индуцированной токсичности, а также обоснованная необходимость применения лучевой терапии, в том числе повторной, являются крайне важными для вопросов выбора тактики лечения указанной когорты пациентов, позволяя не только улучшить качество оказываемой помощи, но и снизить затраты на нецелевое использование дорогостоящей специфической и сопроводительной терапии, что в свою очередь будет способствовать снижению длительности госпитализации и улучшению качества жизни пациентов в периоды специфического лечения.

На основании детального статистического анализа данных автором оптимизирована стратегия выбора лечебной тактики в отношении пациентов с рефрактерными и рецидивирующими случаями болезни, которые определенно могут являться основой для включения в клинические рекомендации. Разработанная в процессе исследования стратификация рисков исходов у исследуемой когорты пациентов является абсолютно новой и ранее не представленной в российских и международных исследованиях, позволяя выделять прогностические факторы наиболее агрессивного течения заболевания.

Анализ данных частоты, факторов риска и вариантов коморбидных состояний с оценкой утилитарного индекса здоровья у излеченных пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами заболевания, позволили доказать имеющуюся вероятность излечения с высокой вероятностью достижения удовлетворительного качества жизни, а в ряде случаев с полным отсутствием клинически значимой коморбидности, подчеркивая целесообразность и необходимость применения куративных опций лечения, активного наблюдения и программ реабилитации. Кроме того, совокупность полученных данных позволила

разработать обоснованные персонифицированные алгоритмы педиатрических программ скрининга/диагностики/мониторинга с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов.

Значимость полученных данных для науки и практики

Диссертационное исследование Ю.В. Диникиной имеет высокую научную и практическую значимость и посвящено изучению клинического течения МБ у пациентов детского возраста в ее разные фазы, с акцентами на разносторонние исходы заболевания, что имеет важное теоретическое и практическое значение, большой прикладной интерес в области педиатрии и детской онкологии. Полученные данные дают основание с бóльшим оптимизмом относиться к прогнозам у пациентов с рефрактерной/ рецидивирующей МБ.

Результаты исследования демографических и анамнестических данных, включая анамнез жизни и болезни в разные фазы течения МБ, дополняют теоретический объем знаний по особенностям фенотипа пациента с данным заболеванием, характере прогрессирования/рецидивирования во времени, специфичности метастазирования, и являются обоснованием для внедрения новых концепций ранней диагностики и педиатрического мониторинга. В исследовании приводится аргументированное подтверждение научной гипотезы о наличии факторов наиболее агрессивного течения МБ как со стороны пациента, так и опухоли, что вносит вклад в решение вопросов прогнозирования.

Автор приводит неопровержимые аргументы по выбору оптимальной стратегии химиотерапевтического лечения рефрактерной и рецидивирующей МБ на основании проведенного многопараметрического анализа большого объема клинических данных, детального анализа кривых выживаемости и оценки моментных рисков. Не вызывает сомнения применимость полученных результатов в клинической работе врача-детского онколога и вероятно способствуют снижению неоправданной токсичности лечения у пациентов данной группы. Кроме этого, полученные данные о высокой значимости метода лучевой терапии в оказании помощи пациентам с рефрактерной/ рецидивирующей МБ, даже в случаях повторного облучения, дают основание включать этот метод в качестве одного из основных в комплексное лечение.

Также всестороннее освещение вопросов коморбидных состояний и качества жизни у пациентов, перенесших высокотоксичную противоопухолевую терапию, указывает на необходимость применения новых подходов в педиатрической курации пациентов данной когорты, использования современных методов диагностики и подчеркивает важность применения персонализированных программ реабилитационных мероприятий с целью максимально возможного достижения полноценного качества жизни.

Результаты диссертационной работы Ю.В. Диникиной доказательно обосновывают необходимость комплексного и персонифицированного подхода пациентам детского возраста с медуллобластомой, подчеркивая дифференцированную роль и большой вклад в оказание медицинской помощи на всех этапах педиатра и детского онколога. Полученные в ходе диссертационного исследования материалы могут быть использованы в курсах лекций по педиатрии, детской онкологии, детской эндокринологии для студентов и в курсах повышения квалификации для врачей-педиатров, детских онкологов и детских эндокринологов.

Достоверность полученных результатов и характеристика работы

Диссертационное исследование Ю.В. Диникиной целостно, имеет традиционную структуру, включает 317 страниц компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографии. Диссертация проиллюстрирована 86 рисунками и 57 таблицами. Список литературы включает 445 источников, из них 35 отечественных и 410 зарубежных.

Во введении автором четко изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены и конкретно сформулированы цель и задачи исследования.

Обзор литературы объединяет современные знания и описывает круг проблем, связанных с представлением о медуллобластоме детского возраста, особенностях оказания медицинской помощи на всех этапах в аспектах улучшения

исходов как стороны продолжительности жизни, так и ее качества. Автором изложены основные эпидемиологические характеристики МБ, доказанные факторы риска ее развития, вклад молекулярно-генетических и других факторов в агрессивность течения заболевания. Детально представлены современные подходы к противоопухолевой терапии в отношении рецидивирующих и рефрактерных МБ, демонстрируя нехватку доказательной базы в отношении выбора наиболее эффективных методов. Отдельный раздел посвящен актуализации вопросов соматических осложнений, коморбидности и качеству жизни пациентов. Кроме того, изложена существующая концепция диспансерного педиатрического сопровождения пациентов с онкологическими заболеваниями с акцентами на ее несовершенство.

Работа спланирована методически корректно в соответствии с поставленными задачами. В исследование было включено 270 пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом медуллобластома и ее рефрактерным/рецидивирующим течением. В материалах и методах подробно описана методология всех этапов исследования, критерии включения и исключения, основные характеристики исследуемой когорты. Исследование выполнено в 5 этапов, каждый из которых посвящен решению конкретной задачи диссертационного исследования, а именно (1) изучению демографических, клинических и нейровизуализационных характеристик заболевания в разные фазы болезни; (2) сравнительной многопараметрической оценке первично-рефрактерной и рецидивирующей формам медуллобластомы; (3) сравнительному анализу эффективности и токсичности противорецидивной терапии с детальной оценкой показателей выживаемости на основании одно- и многопараметрического анализа данных; (4) оценки частоты и вариантам коморбидных состояний в отдаленном периоде после завершения противоопухолевой терапии у выживших пациентов и (5) проспективной оценке качества жизни пациентов, в основе которой лежало анкетирование пациентов/законных представителей с использованием опросников по оценке утилитарного индекса здоровья. Автором приводятся подробные сведения о способах статистической обработки данных. Объем проведенных

исследований достаточен для того, чтобы считать полученные результаты достоверными.

В главах, посвященных собственным результатам, автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения, полученные в ходе проведенного исследования. Подробно изложены факторы, влияющие на особенности клинического фенотипа рефрактерной/ рецидивирующей МБ, представлены результаты оценки эффективности и ранней ассоциированной токсичности противорецидивной противоопухолевой терапии и вклад каждого метода в показатели выживаемости пациентов. Проведен анализ отдаленных коморбидных состояний в исходе лечения исследуемой когорты с представлением интересного клинического случая относительно благоприятного разрешения болезни у мальчика раннего возраста. Детальная сравнительная оценка качества жизни пациентов с рефрактерной/ рецидивирующей МБ, а также предложенные алгоритмы междисциплинарной курации пациентов, представлены в заключительных главах. Указанные разделы сопровождаются промежуточными выводами, что способствует конкретизации полученных данных и лучшему восприятию глубины исследования.

Итоги работы обобщены и сопоставлены с актуальными российскими и международными данными в разделе «обсуждение». Автору удалось лаконично осветить все существующие пробелы в оказании помощи пациентам с рефрактерной/ рецидивирующей МБ, обосновать и сформулировать важность основных положений, выносимых на защиту.

Раздел «закключение» представляет собой краткое резюме по итогам выполненного исследования с последующим представлением перспектив дальнейшей разработки темы диссертации. Выводы логично вытекают из существа работы, сформулированы четко, полностью соответствуют задачам исследования и согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Практические рекомендации способствуют решению клинических задач, связанных с данной проблематикой.

Работа оформлена по классическим критериям, написана хорошим литературным языком с соблюдением всех требований к научно-квалификационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, несомненным украшением работы является грамотное использование современных методов статистической обработки медицинских данных. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы, отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации. В целом, диссертационная работа Ю.В. Диникиной заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по сути диссертации нет.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 39 работ, из них 31 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 статей в зарубежных журналах, индексируемых в базе Scopus. В соавторстве с научными консультантами с использованием основных результатов исследования опубликовано учебное пособие «Особенности педиатрического наблюдения детей с медуллобластомой». Основные положения диссертации многократно обсуждены и доложены на региональных и национальных конференциях и конгрессах.

Личный вклад автора

Личный вклад Ю.В. Диникиной 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 отделений стационаров и поликлиник, в программах подготовки врачей педиатров, детских онкологов, эндокринологов на этапах преддипломного и постдипломного образования. Методы и результаты исследований внедрены в работу ГБУЗ «Детская поликлиника №30», отделений педиатрии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», детской онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ГБУЗ г. Москвы «Научно-практического центра специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», ООО «Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем им. Сергея Березина». Также результаты используются в учебном процессе кафедры детских болезней с клиникой, кафедры факультетской хирургии с клиникой лечебного факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

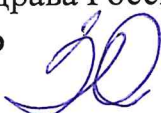
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Диникиной Юлии Валерьевны «Оптимизация оказания помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основе стратификации факторов риска и оценке исходов терапии» является законченным и самостоятельным научно-квалификационным исследованием, решающим актуальную проблему совершенствования подходов к оказанию медицинской помощи пациентам детского возраста с рецидивирующей/рефрактерной медуллобластомой. Автором разработаны теоретические положения и практические рекомендации, направленные на оптимизацию алгоритмов

диагностики и лечения рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований и полученным выводам, количеству публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора, диссертационная работа Диникиной Юлии Валерьевны 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.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского и детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова. Протокол № 17 от «21» апреля 2025 г.

Заведующий кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России,
д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ  Ирина Николаевна Захарова

Заведующий кафедрой детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России,
д.м.н., профессор, академик РАН  Владимир Георгиевич Поляков

Подписи Захаровой Ирины Николаевны и Полякова Владимира Георгиевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор  Татьяна Александровна Чеботарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1.

тел. 8 (495) 680-05-99

E-mail: rmaro@rmaro.ru

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Мирзаев К.Б.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России); 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, 8 (499) 252-21-04; e-mail: rmapo@rmapo.ru
Web-сайт: <http://www.rmapo.ru>