

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Белогуровой Маргариты Борисовны на диссертационную работу Рабаевой Лилии Леонидовны «Профилактика тошноты и рвоты, индуцированных цитостатической терапией в педиатрической практике», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы исследования

Тошнота и рвота (ТИР) являются самыми частыми осложнениями противоопухолевой терапии. На сегодняшний день проблема тошноты и рвоты, ассоциированных с цитостатической терапией, выглядит не столь значимой, как это было несколько десятков лет назад. Так, тошнота и рвота, которые ранее наблюдались практически у всех пациентов на фоне химиотерапии и носили выраженный неукротимый характер, сегодня уже практически не встречаются. Этому способствовало внедрение новых препаратов в противорвотную профилактику, а также разработка оптимальных режимов, соответствующих уровню эметогенности цитостатиков. Однако, и сегодня ТИР, индуцированные химиотерапией встречаются часто. Наиболее проблематичной на сегодняшний день остается контроль тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии и многодневных режимов цитостатического лечения. Именно такие схемы противоопухолевой терапии наиболее часто применяются в детской онкологической практике. Как показывает опыт, а также имеющиеся литературные данные, контроль тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии даже при использовании рекомендуемой стандартной трехкомпонентной профилактики тошноты и рвоты остается неудовлетворительным.

Таким образом, в педиатрии, однозначно, есть необходимость в проведении дополнительных исследований для объективизации актуальных проблем в области профилактики и лечения тошноты и рвоты, а также в разработке, изучении и внедрении новых подходов, которые бы способствовали увеличению эффективности контроля тошноты и рвоты.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Рабаевой Лилии Леонидовны является оригинальной научной работой, в которой последовательно решены поставленные задачи, и полностью достигнута цель исследования. Для достижения цели и решения задач соискателем проведено крупное исследование, которое состоит из трех последовательных частей. Каждая часть исследования – это полноценный этап диссертационной работы, под задачи которого сформированы отдельные репрезентативные группы пациентов. Положения, выносимые на защиту, полностью отражают цель и задачи исследования. Финальные результаты, полученные с помощью современных методик статистического анализа, не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из цели, задач и результатов исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Соискателем проведен глубокий анализ литературных данных, собран достаточный клинический материал, который позволил получить статистически значимые результаты исследований. В работе использованы современные методы статистического анализа и соблюдены правила применения этих методов, результаты работы представлены последовательно и в полном объеме. Это позволило соискателю представить репрезентативные результаты, выводы, научные положения и рекомендации, имеющие научную обоснованность и достоверность.

В ходе диссертационного исследования впервые в Российской Федерации на репрезентативной выборке доктор Рабаева Л.Л. продемонстрировала недостаточную эффективность стандартной трехкомпонентной (глюкокортикостероид, ингибитор 5HT₃-рецептора, ингибитор NK₁-рецептора) профилактики тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии, а также преимущество адаптированных под детский возраст шкал и опросника в сравнении с методами рутинной клинической практики.

В ходе диссертационной работы автором впервые в Российской Федерации выявлены факторы, увеличивающие риск развития ТИР: наличие ранее полученных блоков химиотерапии, отсутствие контроля ТИР на предыдущем цикле химиотерапии и наличие в режиме химиотерапии высоких доз карбоплатина или высоких доз цисплатина.

Несомненного внимания заслуживает рандомизированное проспективное исследование, которое впервые в мировой педиатрической практике продемонстрировало эффективность и безопасность четырехкомпонентного режима

профилактики ТИР, предусматривающее рутинную профилактику отсроченной ТИР и использование малых доз оланзапина.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Диссертационная работа Рабаевой Лилии Леонидовны построена и оформлена в классическом стиле и изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 101 отечественный и зарубежный источник. Работа содержит 15 рисунков и 37 таблиц.

В первой главе «**Введение**» автор описывает актуальность диссертационного исследования; формулирует цель и задачи работы; описывает степень новизны полученных результатов, их достоверность и практическую значимость, а также данные об апробации и результаты внедрения в практику медицинских учреждений онкологического профиля. Помимо этого, в части «**Введение**» представлены классические подразделы о соответствии диссертационной работы паспорту специальности, сведения о личном вкладе автора и публикациях основных материалов диссертационного исследования; отражена краткая характеристика объема и структуры диссертации; сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору литературы, который подразделен на анализ отдельных проблем. Автором тщательно и подробно раскрыт каждый подраздел главы. Последовательно приводятся сведения, описывающие основные этапы развития и доказывающие эффективность и безопасность существующих режимов профилактики и лечения ТИР, индуцированных цитостатической терапией. Стоит отметить, что соискатель проводит подробное сопоставление актуальных данных у взрослых и детей. На основании приведенного литературного анализа сформированы основные проблемы и продемонстрирована необходимость их решения.

Во второй главе «**Материалы и методы**» автор подробно описывает дизайн диссертационного исследования и методологию работы. В данной главе подробно описаны основные группы пациентов, приведены критерии отбора в ретроспективную и проспективную части исследования, детально изложены аспекты проспективного рандомизированного исследования. В этой главе соискателем полно описана методика построения статистической модели диссертационной работы и использованных статистических методов.

Третья глава «**Результаты**» включает 6 последовательных полноценных разделов, которые логично характеризуют основные положения, выносимые на защиту. Результаты работы подробно описаны и наглядно продемонстрированы в виде таблиц и рисунков. Каждый новый раздел данной главы вытекает из полученных результатов предыдущего раздела, приводя к решению сформулированных задач. Так, результаты исследования наглядно демонстрируют проблему недостаточного выявления и фиксации лечащими врачами тошноты и рвоты на фоне химиотерапии в рутинной практике; констатация отсутствия должного контроля тошноты и рвоты, что подтверждается специализированными шкалами и адаптированным опросником; эффективность и безопасность нового для педиатрической практики противорвотного агента оланзапина. Эти полученные результаты соискатель кладет в основу разработки нового режима профилактики тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии. Шестой раздел третьей главы, который демонстрирует результаты рандомизированного исследования, доказывает статистически значимое преимущество разработанного четырехкомпонентного режима профилактики ТИР перед стандартно используемым трехкомпонентным. Важно отметить, что все результаты диссертационного исследования получены автором с помощью методов доказательной медицины с соблюдением условий применения статистических критериев, что повышает практическую и теоретическую значимость проведенного исследования.

В главе «**Заключение**» автор последовательно приводит оценку полученных результатов исследования в сравнении с результатами, описанными в обзоре литературы. Соискатель подробно останавливается на объяснении полученных результатов на каждом из этапов исследования, приводит аргументы необходимости реализации последующих этапов диссертационной работы. Подобное изложение демонстрирует значимость полученных результатов, обосновывает выводы и практические рекомендации, приведенные в соответствующих разделах диссертационной работы Рабаевой Лилии Леонидовны.

Практические рекомендации логически вытекают из результатов проведенной работы. Соискатель приводит полноценный пошаговый алгоритм действий при планировании цитостатической терапии у детей и подростков для возможности увеличения эффективности контроля тошноты и рвоты на фоне химиотерапии.

Проведенная диссертационная работа демонстрирует решение актуальной задачи – увеличение эффективности контроля тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии при хорошей переносимости разработанного четырехкомпонентного режима. Автором опубликовано 4 работы в изданиях из

перечня для публикации диссертационных исследований, рекомендуемого ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Значимость работы для науки и практики

Разработанный соискателем режим профилактики тошноты и рвоты, включающий малые дозы оланзапина и рутинную профилактику отсроченной ТИР, имеет существенное значение в детской онкологии. Результаты исследования будут способствовать увеличению эффективности контроля ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии. А это в свою очередь будет способствовать лучшему психологическому состоянию пациента.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Автореферат изложен на 30 страницах машинописного текста и содержит ключевые положения, основные результаты и выводы диссертационного исследования. Автореферат в сжатой форме раскрывает суть диссертационной работы.

Замечания

В целом, диссертационная работа Рабаевой Лилии Леонидовны заслуживает положительной оценки. Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, принципиальных замечаний нет.

Заключение

Представленная диссертационная работа Рабаевой Лилии Леонидовны «Профилактика тошноты и рвоты, индуцированных цитостатической терапией в педиатрической практике», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия является полноценной научно-квалификационной работой, содержит новое решение актуальной задачи – улучшение эффективности контроля тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. Автором продемонстрирована эффективность и безопасность четырехкомпонентного режима, профилактики тошноты и рвоты, а также доказано статистически значимое преимущество предложенной схемы с добавлением малых доз оланзапина к стандартно используемой трехкомпонентной и проведении рутинной профилактики отсроченной тошноты и рвоты.

Представленная диссертационная работа написана автором самостоятельно, обладает последовательностью, высокой практической и теоретической значимостью, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной

защиты. Результаты свидетельствуют о личном вкладе автора диссертации в науку, проведена их оценка в сравнении с другими известными результатами; решения, предложенные автором, аргументированы и обоснованы. Автореферат диссертационной работы соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний нет.

Актуальность поставленной проблемы, объем проведенных исследований, публикации по теме диссертации, их современный методологический и технический уровень, принципиальная научная новизна и практическая значимость работы соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (с изменениями и дополнениями от 21.04.2016 №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 01 октября 2018 г. №1168, 20 марта №426 и 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидат медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

доктор медицинский наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» Минздрава России

Белогурова М.Б.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит.А
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»

Эл. почта: nponkcentr@zdrav.spb.ru

Интернет-сайт: www.oncocentre.ru

Телефон рабочий: +7 (812) 573-91-60

Телефон личный: +7 (921) 931-69-05

Е-mail личный: deton.hospital31@inbox.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Белогуровой Маргариты Борисовны
заверяю:

Начальник отдела кадров

Игнатова Е.А.

« 18 » октября 2023

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по диссертации Рабаевой Лилии Леонидовны на тему: «Профилактика тошноты и рвоты, индуцированных цитостатической терапией у детей и подростков» по специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, 3.1.21 Педиатрия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место работы, должность	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищалась диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах
Белогурова Маргарита Борисовна	1958, Российская Федерация	Заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «СпбКНПЦСВМП (о) им. Н.П. Напалкова» Минздрава России	Доктор медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальности 14.00.09 – Педиатрия, 14.00.14 – Онкология	Профессор	<p>1. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Возможности персонификации терапии в детской онкологии: обзор литературы // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2021. - Т.8. - №4. – С.71-80. DOI 10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80.</p> <p>2. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей // Педиатр. – 2019. – Т.10. - №2. – С. 89-98. DOI 10.17816/PED10289-98.</p> <p>3. Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В., Терешина А.А., Евсютина Е.П.,</p>

				<p>Белогурова М.Б. Атипичный гемолитический уремический синдрому пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического случая // Онкогематология. – 2021. – Т.16. - №1. – С.31-35. DOI 10.17650/1818-8346-2021-16-1-31-35.</p> <p>4. Белогурова М.Б., Гарбарук Е.С., Субора Н.В., Павлов П.В.. Исследование эффекта ототоксичности у детей, получавших химиотерапию препаратами платины // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т.18. - №3. – С.22-27. DOI 10.24287/1726-1708-2018-17-3-22-27.</p> <p>5. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., Червонок Ю.Е., Дюхина Н.Н., Егоров А.С., Белогурова М.Б. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). – 2018. Т.5. №2. С.11-18. DOI 10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18.</p> <p>6. Диникина Ю.В., Моргачева Д.А., Смирнова А.Ю., Тошина Ю.К., Лапаева С.И., Егоров А.С., Терешина А.А., Белогурова М.Б. Опыт применения интенсифицированных режимов химиотерапии с аутологичной трансплантацией</p>
--	--	--	--	---

