

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, руководителя службы химиотерапевтического лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента города Москвы Федянина Михаила Юрьевича 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

Диссертационная работа Рабаевой Лилии Леонидовны является актуальной и значимой для области детской онкогематологии, поскольку затрагивает проблему профилактики тошноты и рвоты (ТИР) на фоне цитостатического лечения у педиатрических пациентов. ТИР являются одними из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии. Эти осложнения встречаются практически у всех пациентов в разной степени выраженности на фоне химиотерапии. Однозначно, за последние десятилетия достигнут значимый прогресс в профилактике тошноты и рвоты, ассоциированных с проведением цитостатического лечения. Но в педиатрии до сих пор проблема, связанная с развитием тошноты и рвоты на фоне химиотерапии, остается малоизученной. Это связано как с меньшим, в сравнении со взрослой, детской онкологической популяцией, так и необходимостью повторной регистрации новых препаратов антиэметического ряда в педиатрии. Помимо этого, в детской популяции долгое время отсутствовали и методы объективной оценки тошноты и рвоты, что затрудняло проведение адекватных крупных исследований с целью оценки существующих режимов профилактики ТИР, что тормозило внедрение новых методов профилактики этих осложнений противоопухолевой терапии. В связи с этим существующие детские рекомендации на сегодняшний день практически полностью являются копией таковых у взрослых, однако копией предыдущей версии практически пятнадцатилетней давности. Тем временем актуальные взрослые рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты на фоне химиотерапии,

значимо отличаются от предыдущей версии, как минимум по двум основным критериям: дополнительным включением оланзапина и проведением плановой профилактики отсроченной тошноты и рвоты. Актуальные взрослые рекомендации базируются на крупных рандомизированных исследованиях, которые продемонстрировали преимущество новых подходов (четырёхкомпонентный режим с добавлением оланзапина и рутинная профилактика отсроченной ТИР) перед предыдущим трехкомпонентным режимом профилактики тошноты и рвоты. Между тем немногочисленные детские исследования демонстрируют недостаточную эффективность существующего трехкомпонентного режима профилактики.

Таким образом, оценка трехкомпонентного режима профилактики ТИР позволит определить его эффективность и соответствие современным методам лечения. Также важно разработать новый режим профилактики этих осложнений с учетом последних научных исследований и оценить его эффективность и безопасность. Это позволит снизить риск развития ТИР у детей на фоне химиотерапии и повысить их качество жизни.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации обеспечена объемом проделанной работы и репрезентативностью выборки исследуемых групп пациентов, а также применением современных методов статистического анализа. В основе диссертационного исследования находится полноценный научно-обоснованный дизайн, который предполагает поэтапное решение поставленных задач для достижения научной цели. Автором в ходе исследования разработан новый четырехкомпонентный режим профилактики ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии, включающий дополнительно к глюкокортикостероиду, антагонисту 5HT₃-рецептора и NK₁-рецептора, малые дозы оланзапина и предполагающий плановую профилактику отсроченной ТИР. Определено шесть научных положений, выносимых на защиту, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Результаты исследования, полученные с помощью современных методов статистического анализа, не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации логично

вытекают из цели, задач и результатов исследования и имеют несомненное научное и практическое значение.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждена публикациями в рецензируемых научных изданиях и обеспечена довольно таки большой когортой пациентов и циклов химиотерапии в каждой из основных трех частей диссертационной работы: первая часть – 88 пациентов и 456 циклов химиотерапии, вторая часть – 54 пациента и 178 циклов химиотерапии, третья часть – 80 пациентов и 160 циклов химиотерапии, а также определением адекватных критериев для анализа и применением современных методов статистической обработки.

Научную новизну диссертационной работы, в первую очередь определяет предложенная эффективная и безопасная инновационная схема профилактики ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии для детской онкогематологической практики. Разработанный в ходе исследования четырехкомпонентный режим профилактики ТИР подразумевает добавление малых доз оланзапина (0,07 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза 5 мг) к стандартно рекомендуемой трехкомпонентной схеме (глюкокортикостероид, антагонист 5HT₃-рецептора, антагонист NK₁-рецептора), а также рутинную профилактику ТИР в отсроченном периоде, то есть еще на протяжении трех дней после завершения цитостатической терапии. Предложенный режим является инновационным для детской онкогематологической мировой практики с учетом наличия в нем дополнительного препарата, который не предусмотрен существующими международными рекомендациями – оланзапина, а также, с учетом вдвое сниженной дозы этого препарата, исследования по эффективности которого впервые проведено автором в рамках рандомизированного исследования, результаты которого представлены в третьей части диссертационной работы. Помимо этого, новизну разработанного режима предполагает необходимость проведения рутинной профилактики ТИР, которая также не предусмотрена актуальными международными рекомендациями по профилактике и лечению ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии.

Кроме этого, новизну диссертационной работы определяют выявленные факторы риска, увеличивающие риск развития тошноты и рвоты, а также результаты стандартной трехкомпонентной профилактики ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии, которые были впервые проанализированы на территории Российской Федерации в рамках настоящего исследования.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Научная значимость исследования заключается в использовании выявленных факторов риска и определенных специализированных детских шкал и опросника для последующих научных исследований.

С практической точки зрения предложенный и продемонстрировавший в ходе рандомизированного исследования четырехкомпонентный режим профилактики ТИР эффективность и безопасность, может быть рекомендован для внедрения в широкую практическую деятельность детских учреждений онкологического и онкогематологического профиля. Также значимую практическую роль имеют специализированные инструменты (шкалы и опросник) для адекватной оценки выраженности тошноты и рвоты на фоне химиотерапии и проведения эффективной профилактики ТИР на фоне цитостатического лечения. На сегодняшний день результаты исследования используются в работе отделения клинической онкологии и отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева» Минздрава России, а также отделения онкологии Национального научного центра материнства и детства корпоративного фонда УМС Республики Казахстан.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационное исследование Рабаевой Лилии Леонидовны является оригинальным научно-практическим трудом, который оформлен в традиционном стиле на 144 страницах машинописного текста. Диссертационная работа состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и список

использованной литературы. Библиография включает 101 источник – 96 зарубежных и 5 отечественных. Текст диссертации иллюстрирован 15 рисунками и 37 таблицами

Во введении представлена актуальность диссертационной работы, определены проблемы, продемонстрирована степень разработанности темы исследования. В этой главе автор формулирует цель и задачи работы, описывает степень новизны полученных результатов, их достоверность, практическую и теоретическую значимость. В этой части диссертации 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, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор подробно и поэтапно раскрывает актуальные литературные данные по теме диссертационной работы. В этой главе автор раскрывает основные понятия, описывает появление и объясняет включение отдельных групп препаратов в существующие режимы профилактики ТИР, приводит данные о вариантах профилактики в зависимости от уровня эметогенности противоопухолевого режима. Соискатель в этой части исследования приводит данные о появлении новых методов и препаратов в профилактике и лечении ТИР на фоне химиотерапии. Нельзя не отметить, что автор проводит непосредственное параллель взрослых и детских исследований. На основании проведенного тщательного литературного анализа сформированы основные проблемы и продемонстрирована необходимость их решения.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором подробно охарактеризованы группы пациентов, приведены критерии отбора пациентов в каждую отдельную группу, подробно приведен дизайн рандомизированного исследования, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели. В этой части приведены статистические методы, использованные для обработки полученных результатов исследования.

Глава, посвященная результатам исследования, состоит из шести самостоятельных частей научной работы. Каждая из этих частей демонстрирует

решение поставленной задачи, логично характеризует основные положения, выносимые на защиту. Первая часть демонстрирует результаты рутинной оценки ТИР, вторая – результаты оценки ТИР с помощью адаптированных под детский возраст шкал и опросника, третья – результаты адекватности оценки лечащими докторами ТИР путем сопоставления результатов первой и второй частей работы. Суммарные результаты первых трех частей демонстрируют проблему недостаточного выявления и фиксации лечащими докторами тошноты и рвоты на фоне химиотерапии в рутинной практике, а также наличие отсутствия должного контроля тошноты и рвоты, которое подтверждается специализированными шкалами и опросником. В четвертой части исследования продемонстрирована эффективность и безопасность нового для педиатрической практики противорвотного агента оланзапина на группе пациентов с рефрактерной и прорывной тошнотой и рвотой. Результаты, приведенные в первых четырех частях работы, путем сопоставления новых данных и существующих проблем, соискателем положены в основу разработки нового режима профилактики ТИР на фоне высокоэметогенной цитостатической терапии, который подробно описан в пятой части главы, посвященной результатам. Шестая часть главы «Результаты» уже непосредственно демонстрирует результаты рандомизированного исследования, которые доказывают эффективность и безопасность предложенного четырехкомпонентного режима профилактики ТИР, а также статистически значимое преимущество его перед стандартным трехкомпонентным.

Глава «Заключение» отражает результаты исследования в сопоставлении с литературными данными. Соискатель подробно и полно обосновывает полученные результаты в ходе исследования, аргументируя результатами, полученными в ходе анализа литературных источников. Подобное изложение демонстрирует полноценное владение автором актуальными публикациями по теме диссертации.

Практические рекомендации отражают полноценный алгоритм действий при планировании и проведении цитостатического лечения у детей и подростков для достижения хорошей эффективности контроля тошноты и рвоты на фоне терапии.

опубликовано 4 статьи в изданиях из перечня для публикации диссертационных исследований, рекомендуемого ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Опубликованные работы в полном объеме отражают основные результаты диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 30 страницах машинописного текста, который дополнен иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. В автореферате в сжатой форме отражены все ключевые разделы диссертационного исследования, содержание автореферата полностью соответствует сути диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертации и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне и имеет несомненное полезное научно-практическое значение для детской онкологии и онкогематологии. Несомненно, достоинством работы является проведенное проспективное рандомизированное перекрестное исследование, результаты которого изложены в третьей части диссертационной работы. Диссертация написана литературным, грамотным языком, наглядно иллюстрирована рисунками и таблицами. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, 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, выполненная под руководством доктора медицинских наук Жукова Н.В.

и кандидата медицинских наук Литвинова Д.В., является полноценной и завершенной научно-квалификационной работой.

Диссертационная работа Рабаевой Лилии Леонидовны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Рабаева Лилия Леонидовна 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,
руководитель службы
химиотерапевтического лечения
ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»



Федянин М.Ю.

Почтовый адрес места работы: 108814, Российская Федерация, г. Москва, пос.Сосенское, пос. Коммунарка, ул.Сосенский стан, дом 8

Сайт учреждения: mmcc@zdrav.mos.ru

Телефон рабочий: +7 495 744-07-03

Телефон личный: +79057043318

E-mail личный: fedianinmu@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук Федянина Михаила Юрьевича заверяю:

Главный врач ГБУЗ
«ММКЦ Коммунарка»
ДЗ г. Москвы



Денис Николаевич Проценко

«11» октябрь 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 опонируемой диссертации в рецензируемых журналах
Федянин Михаил Юрьевич	1981, РФ	руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗ М»	Доктор медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальности 14.01.12 – Онкология		<p>1. Румянцев А.А., Покатаев И.А., Федянин М.Ю., Тюляндина А.С., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией // Злокачественные опухоли. – 2018. - Т.8.№3. – С.21-30. DOI10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30</p> <p>2. Федянин М.Ю., Моисеевко Ф.В., Лядова М.А. и др. Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналогта бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике // Тазовая хирургия и онкология. – 2021. – Т.11. №1. – С 11-20. DOI 10.17650/2686-5994-2021-11-1-11-20</p> <p>3. Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Сеткина С.В. и др. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналогта</p>

				<p>пембролизумаба (Пемброриа) // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т.11.№2. – 215-230. DOI 10.30895/2312-7821-2023-11-2-360.</p> <p>4. Покатаев И.А., Лядова М.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Чубенко В.А., Моисеенко Ф.В. Токсичность и эффективность комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела (паклитаксел+альбумин) в Российской популяции больных раком поджелудочной железы: результаты многоцентрового ретроспективного исследования // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т.9.№3. С.20-30. DOI 10.18027/2224-5057-2019-9-3-2-30.</p> <p>5. Федянин М.Ю., Владимировая Л.Ю., Чубенко В.А., Загорская Л.А., Беллева А.В., Болотина Л.В. Оценка токсичности и эффективности терапии комбинацией FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки в РФ: первые результаты многоцентрового ретроспективного исследования // Злокачественные опухоли. – Т9.№2. С53-63. DOI 10/18027/2224-5057-2019-9-2-53-63.</p>
--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. На обработку персональных данных согласен.

Доктор медицинских наук (3.1.6 (14.01.12) – Онкология, лучевая терапия, руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»

Подпись доктора медицинских наук, Федянина М.Ю. заверяю:

Главный врач ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка» ДЗ г. Москвы

Федянин М.Ю.

Проценко Д.Н.

