

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 17 ноября 2023 года № 23

о присуждении Рабаевой Лилии Леонидовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Диссертация «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 в виде рукописи принята к защите 12 сентября 2023 года (протокол №17) диссертационным советом 21.1.025.01 (Д 208.050.02), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997, г. Москва, улица Саморы Машела, д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017 г. №508/нк (приказ от 24 сентября 2021 г. №974/нк, от 07 декабря 2022 № 1700/нк об изменении состава).

Соискатель Рабаева Лилия Леонидовна, 1992 года рождения, в 2017 году окончила медицинский факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, после чего вся профессиональная и научная деятельность связана с детской онкологией. С 2017 по 2019 гг. Лилия Леонидовна прошла обучение

в ординатуре по специальности 31.08.14 Детская онкология в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2019 по 2022 гг. Лилия Леонидовна освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В период выполнения диссертационной работы с 2019 года, совмещая учебу в аспирантуре, работает врачом-детским онкологом в отделении гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Жуков Николай Владимирович – доктор медицинских наук, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Литвинов Дмитрий Витальевич – кандидат медицинских наук, главный врач, заведующий отделением гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Федянин Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы.

Белогурова Маргарита Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи

(онкологической) имени Н.П. Напалкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в рамках которой решена важная научная проблема, актуальная для детской онкологии. Оппонентами отмечен высокий уровень проведенного диссертационного исследования, в основе которого лежит научно-обоснованный дизайн, который предполагает поэтапное решение поставленных задач для достижения единой научной цели. Особое внимание официальные оппоненты уделили третьей части диссертационной работы, которая демонстрирует результаты проспективного рандомизированного исследования, в рамках которого разработан и оценен новый четырехкомпонентный режим профилактики ТИР, подразумевающий добавление малых доз оланзапина (0,07 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза 5 мг) к стандартно рекомендуемой трехкомпонентной схеме (дексаметазон, антагонист 5HT₃-рецептора, антагонист NK₁-рецептора), а также рутинную профилактику ТИР в отсроченном периоде. Оппоненты подчеркивают, что предложенный режим является инновационным для мировой детской онкологической практики с учетом наличия в нем дополнительного препарата, который не предусмотрен существующими детскими международными рекомендациями – оланзапина, а также, с учетом вдвое сниженной дозы этого препарата, исследование по эффективности которого впервые проведено автором в рамках рандомизированного исследования. Кроме этого, оппоненты отметили важность для практической клинической деятельности выявленные факторы риска, увеличивающие риск развития тошноты и рвоты, которые были впервые проанализированы на территории Российской Федерации в рамках настоящего исследования.

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертации основаны на собственном репрезентативном уникальном материале. Достоверность полученных результатов подтверждена публикациями в рецензируемых научных изданиях и обеспечена 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. Практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Результаты работы имеют несомненный научный и практический интерес.

Отмечено, что по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что официальный оппонент, доктор медицинских наук, Федянин Михаил Юрьевич, является ведущим специалистом в области онкологии, возглавляет профильное подразделение, имеет большой опыт в организации и проведении исследований, а также написании научных статей, близких к теме защищаемой диссертации во взрослой онкологической практике. Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор Белогурова Маргарита Борисовна - ведущий специалист в педиатрии и детской онкологии, является заведующей отделения лекарственной противоопухолевой терапии, ведет научную работу и имеет большое количество публикаций, касающихся осложнений цитостатического лечения, в том числе и близких к теме защищаемой диссертации. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России) в своём положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Пунановым Юрием Александровичем, профессором кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии

факультета послевузовского образования имени профессора Б.В.Афанасьева ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова» Минздрава России отметила: впервые в Российской Федерации изучена эффективность существующей стандартной трехкомпонентной профилактики и лечения ТИР с использованием валидированных методов оценки и проведено их сравнение с методами оценки ТИР, применяемыми в рутинной клинической практике. В ходе исследования на репрезентативной группе пациентов продемонстрирована недостаточная эффективность стандартной трехкомпонентной (дексаметазон, антагонист 5HT₃-рецептора, антагонист NK₁-рецептора) профилактики тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии, а также преимущество специализированных валидированных под детский возраст шкал и опросника в сравнении с методами рутинной клинической практики. В ходе работы впервые в Российской Федерации в результате проспективного исследования выявлены факторы риска развития ТИР у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию. В рамках диссертационного исследования впервые в мире проведено проспективное рандомизированное исследование, оценивающее эффективность и безопасность нового четырехкомпонентного режима профилактики ТИР в педиатрической популяции, который предусматривает рутинную профилактику отсроченной ТИР и использование малых доз оланзапина. Новый четырехкомпонентный режим профилактики ТИР на репрезентативной группе пациентов продемонстрировал статистически значимое преимущество по сравнению со стандартным трехкомпонентным - увеличение частоты достижения полного контроля ТИР с 50% до 79% ($p < 0,001$), полного контроля рвоты с 59% до 85% ($p < 0,001$), полного контроля тошноты с 50% до 79% ($p < 0,001$). Статистически значимое преимущество ($p < 0,001$) оланзапин-содержащей профилактики продемонстрировано как в остром, так и отсроченном периодах. Кроме статистического значимого преимущества четырехкомпонентного режима необходимо отмечено и клиническое преимущество, которое, в первую очередь, наглядно демонстрирует наличие в дизайне исследования перекрест. Наличие перекреста продемонстрировало предпочтение самого пациента,

который в рамках рандомизированного исследования получил оба варианта профилактики ТИР (95% пациентов выбрали режим с включением оланзапина).

Таким образом, диссертационная работа Рабаевой Л.Л. по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Отзыв утверждён проректором по научной работе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова» Минздрава России, академиком РАН, д.м.н., профессором Полушиным Ю.С.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсужден и одобрен на заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б.В.Афанасьева совместно с кафедрой детских болезней с курсом неонатологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад.И.П.Павлова» Минздрава России, протокол №2023/10-16 от 06.10.2023 года.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова» Минздрава России известен своими исследованиями и публикациями близкими к теме защищаемой диссертации.

Автором опубликованы 4 полнотекстные статьи в изданиях из перечня для публикации диссертационных исследований, рекомендуемого ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные работы по теме диссертации:

1. Жуков, Н.В. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения / Н.В. Жуков, Л.Л. Казакова, Г.А. Новичкова // **Вопросы**

гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, No 4. – С. 205-223. – doi: org/10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223.

2. Рабаева, Л.Л. Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. Скрытая проблема / Л.Л. Рабаева, Н.В. Жуков // **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** – 2022. – No 2. – С. 46-53. – doi: org/10/21682/2311-1267-2022-9-2-46-53.

3. Жуков, Н.В. Эффективность стандартной профилактики тошноты и рвоты у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию: данные реальной клинической практики / Н.В. Жуков, Л.Л. Рабаева // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2022. – Т. 101, No 4. – С. 172-179. – doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-172-179.

4. Жуков, Н.В. Эффективность и безопасность малых доз оланзапина в профилактике тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Промежуточные результаты рандомизированного исследования / Н.В. Жуков, Л.Л. Рабаева, Д.В. Литвинов // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2022. – Т. 21, No 4. – С. 70-82. – doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82.

Во всех вышеуказанных статьях следует отметить высокую степень личного участия автора: поиск и анализ литературных данных по обсуждаемой теме, консультация и лечение пациентов на этапе заполнения специализированного опросника и шкал, разработка протокола клинического исследования, формирование и ведение научной базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Солнцевой Анжелики Викторовны – доктора медицинских наук, профессора, директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Республики Беларусь.

Нургалиева Дaira Жванышевича – доктора медицинских наук, руководителя отдела онкологии Национального научного центра материнства и детства корпоративного фонда «University Medical Center» Республики Казахстан.

Горбуновой Татьяны Викторовны – кандидата медицинских наук, заместителя главного врача по медицинской части, старшего научного сотрудника научного детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им.академика РАМН Л.А.Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Отзывы положительные, без критических замечаний. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **доказано**, что стандартный трехкомпонентный режим профилактики ТИР, включающий дексаметазон, ингибитор 5-НТ₃-рецептора, антагонист NK₁-рецептора, применяемый только в дни введения химиотерапии, обладает недостаточной эффективностью, так как позволяет достигнуть полного контроля тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии лишь в 43% случаев. Рвота в остром периоде развивается у 21% больных, тошнота – у 32%, в отсроченном периоде – у 33% и 48%, соответственно;
- **выделены** факторы, увеличивающие риск развития тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии – наличие в режиме химиотерапии высоких доз цисплатина или карбоплатина, а также ранняя предлеченность пациентов;
- **определены и предложены** специализированные шкалы и адаптированный под детский возраст опросник для эффективной оценки тошноты и рвоты на фоне цитостатического лечения;
- **доказано**, что специализированный опросник и шкалы, ориентированные под детский возраст, позволяют выявить реальный риск развития тошноты и рвоты у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию (частота отсутствия полного

контроля тошноты и рвоты 57%), в то время как методы оценки, используемые в рутинной клинической практике, статистически значимо занижают этот показатель – частота развития тошноты и рвоты 82% ($p < 0,001$), что приводит к неадекватной оценке значимости данной проблемы.

- **продемонстрирована** высокая эффективность оланзапина при лечении рефрактерной и прорывной тошноты и рвоты у детей и подростков, уже получивших максимальную стандартную трехкомпонентную профилактику тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии.

- **разработан** четырехкомпонентный режим профилактики тошноты и рвоты, который подразумевает добавление к стандартной трехкомпонентной схеме профилактики малые дозы оланзапина (0,07 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза 5 мг) и плановую профилактику отсроченной тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии.

- **доказано** статистическое и клиническое преимущество нового четырехкомпонентного режима профилактики тошноты и рвоты перед ныне используемой трехкомпонентной комбинацией в рамках проспективного рандомизированного исследования. По данным рандомизированного исследования четырехкомпонентный режим профилактики ТИР, включающий малые дозы оланзапина по сравнению со стандартно используемым трехкомпонентным режимом, позволяет статистически значимо увеличить частоту достижения полного контроля ТИР с 50% до 79% ($p < 0,001$), полного контроля рвоты с 59% до 85% ($p < 0,001$) и тошноты с 50% до 79% ($p < 0,001$). Статистически значимое преимущество ($p < 0,001$) оланзапин-содержащей профилактики отмечается как в отношении острой, так и в отношении отсроченной ТИР.

- продемонстрированное преимущество оланзапин-содержащего режима **имеет высокую достоверность** в связи с проведением рандомизации пациентов на два варианта профилактики тошноты и рвоты для получения первого цикла цитостатической терапии, а также наличием перекреста используемых методик профилактики для получения второго идентичного курса химиотерапии. Среди пациентов, получивших оба варианта профилактики тошноты и рвоты в рамках

рандомизированного исследования (перекрест) четырехкомпонентный режим профилактики с включением оланзапина предпочитают для продолжения лечения 95% больных.

- **продемонстрирована** хорошая переносимость и отсутствие выраженных побочных эффектов (все нежелательные явления <3 степени выраженности согласно критериям NCI CTCAE v.5.0) на фоне оланзапин-содержащего режима.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** эффективность и безопасность разработанного оланзапин-содержащего четырехкомпонентного режима профилактики тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии;
- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** адаптированный нами под детский возраст опросник Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemesis Tool, визуально-аналоговая шкала Бакстера и графическая шкала для оценки тошноты у детей PeNAT;
- **изложены** основные факторы, увеличивающие риск развития тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей, которые могут быть использованы для стратификации пациентов в исследованиях в области профилактики и лечения тошноты и рвоты;
- **раскрыта** недостаточная эффективность стандартного трехкомпонентного режима профилактики тошноты и рвоты, включающий дексаметазон, ингибитор 5-HT₃-рецептора, антагонист NK₁-рецептора и применяемый только в дни введения препаратов химиотерапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработан и внедрен в практику** новый четырехкомпонентный режим профилактики тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии, который включает дополнительно к дексаметазону, ингибитору 5-HT₃-рецептора и

антагонисту NK₁-рецептора малые дозы оланзапина, а также предусматривает рутинную профилактику отсроченной (на протяжении еще 3х дней после завершения химиотерапии) тошноты и рвоты. Разработанный режим профилактики, с учетом доказанной эффективности и безопасности, может быть рекомендован для рутинного использования в медицинских учреждениях с профилем детская онкология.

- **определены** факторы, увеличивающие риск развития ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей. Эти факторы могут быть использованы для стратификации пациентов в исследованиях в области профилактики и лечения ТИР.

- **определены** инструменты для объективной оценки ТИР у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Специализированные адаптированные под детский возраст шкалы и опросник могут быть использованы для повышения эффективности и точности оценки данных осложнений в рутинной клинической практике и клинических исследованиях.

- **представлены** подробные методические рекомендации, включающие алгоритм и схемы профилактики тошноты и рвоты на фоне химиотерапии разной степени выраженности, а также варианты лечения прорывной и рефрактерной тошноты и рвоты, ассоциированной с цитостатическим лечением.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- **теория** построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации;

- **идея базируется** на обобщении передового опыта по профилактике и лечению тошноты и рвоты пациентов педиатрического и взрослого онкологического профиля, получающих цитостатическое лечение;

- **использовано** сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в работах, посвященных тошноте и рвоте на фоне высокоэметогенной химиотерапии;

- **установлена** тесная взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;

- **использованы** показательные методы оценки тошноты и рвоты, а также современные методы статистической обработки полученных клинических, лабораторных и диагностических данных, позволившие выполнить и представить результаты исследования на высоком научном и методическом уровне.

Личный вклад соискателя состоит в формировании цели и задач работы, разработки дизайна диссертационной работы, создании протокола клинического исследования, непосредственном участии в консультации и лечении пациентов, апробации, статистической обработке и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

Соискатель Рабаева Лилия Леонидовна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов в высокой значимости, актуальности и новизне работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается сформулированными обоснованными выводами, логично вытекающими из полученных результатов.

Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации) «Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от 17 ноября 2023 года, за решение одной из важнейших проблем в сопроводительной части детской онкологии, касающейся одного из самых частых осложнений химиотерапии - тошнот и рвоте, за разработку нового оригинального четырехкомпонентного режима профилактики ТИР

на фоне высокоэметогенной химиотерапии, диссертационный совет принял решение присудить Рабаевой Лилии Леонидовне ученую степень кандидата медицинских наук

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из которых 7 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 4 доктора наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 20, против присуждения учёной степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук



Галина Анатольевна Новичкова

Николай Владимирович Жуков

17.11.2023