

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Новичкова Г.А.

27 сентября 2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа Рабаевой Лилии Леонидовны на тему «Профилактика тошноты и рвоты, индуцированных цитостатической терапией в педиатрической практике» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия выполнена в отделении гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В период подготовки диссертационной работы и по настоящее время соискатель Рабаева Лилия Леонидовна работает врачом-детским онкологом отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, является аспирантом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В 2017 году окончила ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова Минздрава Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

Удостоверение о сдаче кандидатских минимумов выдано 19 сентября 2022 года в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Научные руководители:

Жуков Николай Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

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

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Актуальность темы исследования

Тошнота и рвота (ТИР) являются одним из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии и, хотя чаще всего и не несут непосредственной угрозы для жизни, снижают ее качество, зачастую усугубляют течение других осложнений и состояний. За последние десятилетия в области профилактики и лечения ТИР достигнут большой прогресс, однако и в настоящее время эти осложнения встречаются еще достаточно часто, что требует дальнейшего совершенствования методов их профилактики и лечения.

Разработка и оптимизация методов профилактики и лечения ТИР у детей является отдельной проблемой, что обусловлено особенностями детской популяции (малочисленность пациентов, интенсивные многодневные режимы противоопухолевой терапии, трудности объективной оценки ТИР и т.д.) и особенностями внедрения новых препаратов и методик в педиатрии.

Прежде всего, недостаточно изученной является сама проблема ТИР в педиатрической популяции – частота развития и выраженность этих осложнений, факторы риска развития ТИР у детей и подростков, эффективность стандартной профилактики и лечения ТИР. Отчасти это обусловлено трудностью оценки данных осложнений, имеющих большой субъективный компонент. Благодаря относительно недавнему появлению валидированных методов оценки ТИР в педиатрической популяции в последнее время появляются новые данные, позволяющие более адекватно оценить проблему, однако их пока все же недостаточно и проблема ТИР в педиатрии остается недостаточно изученной.

Сохраняются проблемы и в отношении профилактики и лечения ТИР в педиатрической практике. Несмотря на то, что на настоящий момент существуют рекомендации по профилактике и лечению ТИР у детей, разработанные детской онкологической группой (Children's Oncology Group – COG) [Paw Cho Sing E., 2019; Patel P., 2017; Dupuis L.L., 2014; Flank J., 2016] и американской ассоциацией клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology – ASCO) [Hyoung J.K., 2015], они обновляются достаточно редко и по-прежнему не содержат ряд препаратов (оланзапин) и подходов (например, профилактика отсроченной тошноты и рвоты), с успехом используемых у взрослых пациентов, а также гораздо менее детализированы и однозначны. При этом по данным большинства исследований использование стандартных режимов профилактики ТИР у детей недостаточно эффективно. Так, применяемая в настоящее время стандартная антиэметическая терапия, содержащая антагонист рецепторов 5-гидрокситриптамина 3 типа (5-HT₃), ингибитор нейрокининовых рецепторов 1 типа (NK₁) и дексаметазон, не позволяет добиться полного контроля ТИР у 50% детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию [Hyoung J.K., 2015; Sameer B., 2015], что является малоудовлетворительным само по себе, но особенно на фоне того, что

формально аналогичные режимы противорвотной профилактики во взрослой практике гораздо более эффективны по данным исследований (полный контроль у 70–80% пациентов) [Hesketh P.J., 2003; Poli-Bigelli S., 2003].

К сожалению, проблеме профилактике ТИР в педиатрии уделяется недостаточное внимание и «прорывные» подходы, позволяющие рассчитывать на улучшение результатов лечения, внедряются с большим запозданием. Так, например, несмотря на то что недавно появились данные о том, что профилактика отсроченной ТИР и включение в режим профилактики высоких доз оланзапина может увеличивать контроль ТИР и в детской практике [Ramavath D.N., 2020], эти данные пока не инкорпорированы в педиатрические рекомендации. Более того, во взрослой практике показано, что и меньшие дозы оланзапина могут иметь сопоставимый эффект при существенно лучшей переносимости, а также использование данного препарата может сократить потребность в использовании антиэметиков других групп [Hashimoto H., 2020].

Таким образом, проблема профилактики и лечения ТИР в педиатрической практике далека от своего решения, и имеется острая необходимость в проведении дополнительных исследований, направленных на изучение существующих проблем в области профилактики и лечения ТИР, а также в разработке, изучении и внедрении новых алгоритмов и подходов, позволяющих увеличить эффективность и безопасность профилактики и лечения ТИР.

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов

Все основные этапы работы: анализ литературы по теме исследования, разработка протокола клинического исследования, консультация и лечение пациентов на этапе заполнения специализированного опросника, формирование научной базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялись автором лично.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью выборки включенных в исследование больных, применением современных методов статистической обработки данных и выбором адекватных критериев анализа. Достоверность полученных результатов также подтверждается публикациями в рецензируемых научных изданиях.

Научная новизна полученных результатов

Впервые в Российской Федерации изучена эффективности существующей стандартной профилактики и лечения ТИР с использованием валидированных методов оценки и проведено их сравнение с методами оценки ТИР, применяемыми в рутинной клинической практике.

Впервые в Российской Федерации в результате проспективного исследования выявлены факторы риска развития ТИР у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию.

Впервые в мире проведено рандомизированное проспективное исследование, оценивающее эффективность и безопасность нового режима профилактики ТИР в педиатрической популяции, предусматривающее рутинную профилактику отсроченной ТИР и использование малых доз оланзапина.

Практическая значимость

Выделены основные факторы, увеличивающие риск развития ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей, которые 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, которые могут быть использованы для повышения эффективности оценки данных осложнений в рутинной клинической практике и клинических исследованиях.

Разработан и оценен в рамках рандомизированного исследования новый четырехкомпонентный режим профилактики ТИР, предусматривающий профилактику отсроченной ТИР и использование малых доз оланзапина у детей, который по результатам проведенного исследования может быть рекомендован для внедрения в широкую практическую деятельность детских учреждений онкологического и онкогематологического профиля.

Публикации автора

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, все 4 – в журналах, рекомендуемых в перечне ВАК

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, № 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. – № 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, № 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, № 4. – С. 70-82. – doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82.

Материалы диссертационной работы доложены в ходе II объединённого Конгресса Национального общества детских онкологов и гематологов (НОДГО) и Российского общества детских онкологов (РОДО) «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021» (г. Москва, 2021).

Материалы диссертационной работы доложены в ходе III объединённого Конгресса Национального общества детских онкологов и гематологов (НОДГО) и Российского общества детских онкологов (РОДО) «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022» (г. Москва, 2022).

Материалы диссертационной опубликованы в виде тезисов в рамках VIII Петербургского Международного Онкологического форума «Белые ночи 2022» (г. Санкт-Петербург, 2022).

Соответствие содержания диссертации специальности

Диссертация «Профилактика тошноты и рвоты, индуцированных цитостатической терапией в педиатрической практике» Рабаевой Лилии Леонидовны соответствует научным специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций исследований в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора, диссертационная работа Рабаевой Л.Л. соответствует критериям п. 9, п. 10, п. 11, п. 13, п. 14, раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней") предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия и рекомендуется к официальной защите.

Заключение принято на научно-клиническом совете Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра детской

гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации с участием сотрудников отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии, клинической онкологии, онкологии и детской хирургии, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева» Минздрава России. Присутствовало на заседании 25 человек.

Результаты голосования: «за» - 25 человек, «против» - нет, «воздержавшихся» - нет.
Протокол от 27 сентября 2022 г.

Заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева» Минздрава России, доктор медицинских наук _____ Качанов Денис Юрьевич

Подпись Качанова Дениса Юрьевича заверяю:

ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор _____ Спиридонова Е.А.

