

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-
технологическому развитию

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.

И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет),

доктор фармацевтических наук,

В.В. Гарасов

«» 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертации Родиной Анастасии Дмитриевны «Инtrateкальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Анастасии Дмитриевны представляет собой высокоактуальную научную работу, посвященную разработке стратегий комплексного лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. В контексте достижений современной химиолучевой терапии, диссертация фокусируется на обосновании целесообразности применения инtrateкальной химиотерапии в данной сложной клинической ситуации, что обуславливает ее значительный научный и практический потенциал.

Диссертация посвящена обобщению многолетнего клинического опыта лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. В работе обоснована необходимость дифференцированного подхода к инtrateкальной химиотерапии (профилактической или терапевтической) в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса – поражения центральной нервной системы. Впервые представлен сравнительный анализ

непосредственных и отдаленных результатов комплексной терапии с использованием и без использования интратекальной химиотерапии у данной категории пациентов. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие онкопедиатрии и имеют важное практическое значение для улучшения исходов лечения.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Родиной А.Д. непосредственно связана с планом научно-исследовательских работ, выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова и утверждена на заседании ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по специальности 3.1.6. Онкология и лучевая терапия и посвящена разработке и совершенствованию комплексного лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием.

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

Данное исследование представляет собой первый в отечественной практике анализ большого массива клинических данных, посвященный сравнению эффективности и безопасности комплексного лечения детей с параменингеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Ключевым аспектом сравнения является включение в протокол лечения профилактической и терапевтической интратекальной химиотерапии. Проведен анализ влияния различных режимов интратекальной химиотерапии на выживаемость в зависимости от статуса центральной нервной системы. В работе детально изучены частота и характер постхимиотерапевтических осложнений, включая нейротоксичность. Результаты демонстрируют, что применение интратекальной химиотерапии позволяет существенно снизить риск лептоменингеального метастазирования и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, не увеличивая частоту побочных реакций и нейротоксичности по сравнению с группой, не получавшей данную терапию.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Исследование, проведенное Родиной Анастасией Дмитриевной, имеет научную и практическую значимость. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия направлению исследований: п.6 «Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии», п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов». В ходе исследования были сопоставлены данные о токсичности, в том числе и нейротоксичности интратекальной химиотерапии. Кроме того, проведено сравнение показателей выживаемости между группами пациентов, получавших и не получавших данную терапию. Полученные данные подтверждают благоприятный профиль безопасности и эффективности интратекальной химиотерапии в исследуемой популяции, что обосновывает возможность расширения ее применения в клинической практике. Результаты, полученные соискателем, внедрены в лечебный процесс в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, что подтверждено соответствующим актом внедрения в практическую деятельность (16.12.2024).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Данная диссертация представляет результаты исследования, направленного на оптимизацию комплексного подхода к лечению детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Результаты исследования могут быть использованы для создания методических рекомендаций, предназначенных для детских онкологов и внедрения в практику лечения в федеральных и региональных детских онкологических учреждениях.

Личный вклад автора

Настоящая диссертационная работа является результатом самостоятельного исследования автора, включающего в себя анализ отечественной и зарубежной научной литературы, формирование эмпирической базы данных, разработку дизайна исследования, проведение статистического анализа полученных данных, их интерпретацию и оформление результатов в виде диссертационного текста.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертационное исследование отличается внутренней согласованностью, логически выстроенным повествованием и аргументированным определением цели и задач. Структура работы соответствует общепринятым стандартам и включает следующие разделы: введение, обзор научной литературы, описание материалов и методов исследования, изложение и анализ полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список. Диссертация представлена в виде 112 страниц машинописного текста, содержащего 15 таблиц и 17 иллюстраций. Во введении обосновывается актуальность выбранной темы, анализируется степень ее разработанности, формулируются цель и задачи, подчеркивается научная новизна, теоретическая и практическая значимость, описываются методологические подходы, материалы и методы, перечисляются основные положения, выносимые на защиту, подтверждается достоверность и апробация результатов, приводятся сведения о публикациях автора, описывается структура диссертации и указывается его личный вклад в исследование.

Глава "Обзор литературы" посвящена детальному анализу проблемы рабдомиосаркомы параменингеальной локализации с интракраниальным распространением у детей. Рассмотрены существующие подходы, выявлены нерешенные вопросы и подчеркнута высокая актуальность проблемы лептоменингеального метастазирования у данной группы пациентов. Анализ литературных данных показал, что большинство работ сосредоточено на единичных случаях применения интратекальной терапии у детей с саркомами мягких тканей, либо применения интратекального введения химиопрепаратов с консервативной терапией при развитии рецидива заболевания. Описания отдельных клинических случаев не позволяют сделать обобщающие выводы. Недостаток исследований, методологически близких к теме диссертации, подчеркивает ее научную новизну и практическую значимость.

Глава "Материалы и методы" посвящена описанию ретроспективного и проспективного исследований, охватывающего 61 пациент с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием в период с 2005 по 2024 год в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование разделяет пациентов на две группы: 40 пациентов – контрольная группа, в которой проводились стандартные протоколы лечения и 21 пациент – основная группа, в которой добавлялась интратекальная химиотерапия в различных режимах. В главе подробно изложены характеристики пациентов, критерии их включения в исследование, используемые диагностические методы, алгоритм принятия решений о проведении профилактической и терапевтической интратекальной химиотерапии у детей с рабдомиосаркомой

параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Примененные статистические методы соответствуют целям исследования и обеспечивают корректность интерпретации полученных данных.

В главе "Результаты лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием" представлены три основных раздела, посвященных анализу непосредственных результатов комплексного лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, а также сравнению выживаемости пациентов в двух исследуемых группах. Первый раздел детально описывает результаты лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением (контрольная группа). Особое внимание уделено протоколам лечения, проводимых в данной группе пациентов в различные периоды времени, а также и исходы. Второй раздел посвящен комплексному лечению детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием с применением интратекальной химиотерапии. Акцент сделан на режимах интратекальной химиотерапии в зависимости от поражения центральной нервной системы при инициальной диагностике. В заключительной подглаве проводится сравнительный анализ непосредственных результатов комплексного лечения, осложнений в обеих группах. Подчеркивается отсутствие статистически значимое преимущество интратекальной химиотерапии в комплексной терапии детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Применение этого подхода, основанного на классификации пациентов по состоянию ЦНС, коррелирует с улучшением общей выживаемости, достигающим 65%.

Раздел "Заключение и Выводы" содержит анализ полученных данных в контексте международной научной литературы. Актуальность темы исследования подтверждена, а выводы, сделанные автором, логично вытекают из результатов и не вызывают сомнений. Соответствие выводов поставленным задачам очевидно. Список литературы включает 126 источников, из которых 27 – отечественные, а 99 – зарубежные.

Раздел "Практические рекомендации" содержат четкие руководства по диагностике и применению интратекальной химиотерапии, разработанные с учетом состояния ЦНС пациента. Важно отметить, что исследование выявило статистически значимую связь между различными режимами интратекальной химиотерапии и улучшением показателей выживаемости у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием.

Диссертация Родиной А.Д. выполнена и оформлена в полном соответствии с нормативными требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам. Автореферат точно отражает содержание, положения и выводы, представленные в диссертации. Результаты работы были представлены и обсуждены на ряде научных конференций, в том числе на мероприятиях международного уровня. По теме диссертации опубликовано две работы, включая две статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Замечания по диссертации

Диссертация Родиной Анастасии Дмитриевны выполнена в традиционном стиле, с четкой систематизацией материала и подробным изложением результатов собственных исследований, подкрепленных иллюстрациями. Работа демонстрирует решение поставленных задач, выводы логичны, а практические рекомендации обоснованы. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Автореферат соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России и отражает ключевые положения исследования.

Заключение

Представленная диссертация Родиной Анастасии Дмитриевны является законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное практическое значение для специалистов в области детской онкологии.

В работе проведена оценка эффективности и безопасности применения интратекальной химиотерапии в составе комплексного лечения детей, страдающих рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием.

По совокупности представленных материалов, теоретической, научно-практической значимости полученных результатов диссертация Родиной Анастасии Дмитриевны соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 года №1786, от 25 января 2024 г. №62), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию Родиной Анастасии Дмитриевны «Интракраниальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием» обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Протокол заседания № 1 от «29»августа 2025 г.

Профессор кафедры онкологии

Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор

Мудунов Али Мурадович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, г. Москва, улица Трубецкая д.8 стр. 2

8-495-609-14-00 , e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru , <https://www.sechenov.ru>