

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» Минздрава России Белогуровой Маргариты Борисовны на диссертационную работу Литвинова Дмитрия Витальевича «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Последние полвека ознаменовались бурным прогрессом в понимании биологии и патогенеза онкологических процессов у человека. Из абсолютно фатальных многие онкологические заболевания превратились в потенциально куративные или были переведены в разряд хронических заболеваний. Особенно заметно это стало в детской онкологии, где выживаемость при некоторых заболеваниях улучшилась на порядок, как при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) – наиболее частой злокачественной опухоли у детей. Актуальные результаты наиболее крупных зарубежных наднациональных исследовательских групп свидетельствуют о преодолении после 2000 года порога в 90-95% общей выживаемости в целом. Несмотря на это, гетерогенность биологических факторов, лежащих в основе заболевания, позволяет выделить пациентов с высоким риском отсутствия достижения ремиссии и рецидива. Такие пациенты, относимые к группе высокого риска, требуют особого подхода и интенсификации лечения. Многие годы такая «гонка вооружений» была едва ли не единственным способом улучшить

выживаемость пациентов группы высокого риска. Однако, по мере развития трансплантационных технологий, появления молекулярно-направленной терапии, новых лекарственных форм препаратов (например, пегилированной формы L-аспарагиназы), лечебные протоколы усложнились настолько, что у части больных летальность, обусловленная терапией, уже стала сопоставимой с рефрактерностью и кумулятивной частотой рецидивов. Все это делает актуальным каждое мультицентровое исследование, затрагивающее пациентов группы высокого риска, являющихся относительно немногочисленными (не более 5-10% от общего числа больных). В целом, как в зарубежной литературе, так и в отечественной, сообщений относительно терапии детей с ОЛЛ высокого риска, очень немного. Тем более важным становится каждый новый анализ, посвященный данной проблеме. Национальная исследовательская группа «Москва-Берлин» с начала 90-х годов XX века успешно последовательно развивает лечебные протоколы, по которым в настоящий момент лечится уже более 2/3 всех педиатрических пациентов с ОЛЛ в России и Республике Беларусь. Указанная группа к настоящему моменту опубликовала много результатов терапии пациентов групп стандартного и промежуточного риска, однако, анализ результатов терапии пациентов группы высокого риска до недавнего времени был неполным. Настоящая диссертационная работа посвящена данной сложной проблеме оптимизации терапии группы высокого риска острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей по данным протоколов МБ-2002 и МБ-2008, что делает её чрезвычайно актуальной и значимой в научно-практическом плане.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Впервые в РФ проведен подробный анализ большой выборки (402 ребенка) пациентов с ОЛЛ группы высокого риска и результатов их терапии по протоколам МБ-2002 и МБ-2008 мультицентрового исследования

«Москва-Берлин». После тщательно сформулированных задач и в соответствии с поставленной целью, автором проведено сравнение различных вариантов терапии в сопоставимых подгруппах больных. Анализ был выполнен на высоком методическом уровне с использованием современных статистических инструментов. Достоверность первичных данных была обеспечена проспективным характером исследований группы «Москва-Берлин» с тотальной регистрацией всех первичных больных и регулярной проактивной фиксацией событий в базе данных, а также проведением в сомнительных случаях референса наиболее значимых исследований в условиях центрального офиса. Длительный период катамнестического наблюдения за больными гарантирует достоверность полученных кривых выживаемости.

В рамках проведенного анализа многие закономерности и находки были сделаны впервые в отечественной онкогематологической практике. Так, было убедительно показано преимущество терапевтической схемы протокола МБ-2008 над МБ-2002, особенно для пациентов с Т-ОЛЛ и больных с Ph+ОЛЛ, которые получали новую схему непрерывного приема иматиниба на фоне химиотерапии консолидации сниженной интенсивности. Крайне интересным и важным стал также проведенный уникальный сравнительный анализ двух вариантов терапии детей с ОЛЛ из В-клеток-предшественников с инициальным высоким лейкоцитозом (100 000/мкл и более), достигших клинико-лабораторной ремиссии на 36 день протокола индукции. По показателям общей и бессобытийной выживаемости (менее 70%) данные пациенты, несомненно, подпадают под критерии группы высокого риска и требуют улучшения долгосрочных результатов лечения. Несмотря на значительную интенсификацию химиотерапевтических режимов для данных пациентов в протоколе МБ-2008, ожидаемое улучшение выживаемости не было достигнуто, иллюстрируя идею о достижения предельной интенсивности неспецифической химиотерапевтической составляющей лечения ОЛЛ.

Еще одной немаловажной находкой стало обнаружение достоверных различий в результатах терапии у некоторых подгрупп пациентов в зависимости от уровня мощности и компетенций центра лечения пациентов, что влияет на необходимость соответствующей маршрутизации пациентов.

Значимость результатов работы для науки и практики

Проведенные диссертантом исследования имеют большое научно-практическое значение и используются при лечении пациентов в рамках группы «Москва-Берлин» и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ. Сформулирован алгоритм диагностических и лечебных действий для пациентов разных подгрупп группы высокого риска. Изменение стратегии постиндукционной терапии пациентов с Ph+ОЛЛ позволило не только улучшить результаты лечения, но и избежать избыточной токсичности терапии и сделать ее возможной в условиях дневного стационара. Полученные результаты терапии пациентов с инициальным большим лейкоцитозом и В-линейным ОЛЛ позволили отказаться от необоснованной интенсификации химиотерапии высокодозными блоками и сконцентрироваться на других стратегиях повышения выживаемости. Различия в выживаемости и токсичности от терапии в зависимости от центра проведения лечения пациентов позволило изменить маршрутизацию больных из некоторых подгрупп группы высокого риска в сторону более мощных центров, имеющих большой опыт скорой организации трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и высокодозной химиотерапии и иммунотерапии.

Таким образом, проведенный автором анализ и сформулированные выводы и практические рекомендации позволили значительно изменить концепцию терапии в следующих версиях протоколов.

Оценка оформления диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, построена по традиционному плану и изложена на 312 страницах машинописного текста и содержит в себе введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, 2 главы результатов собственных исследований и их трактовку, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список работ, опубликованных по теме диссертации и список использованной литературы. Последний включает в себя 399 источника, в том числе 95 отечественных и 304 зарубежных. Положения работы иллюстрированы 52 таблицами и 55 рисунками.

Во введении автором обоснованы актуальность и значимость темы работы, определены цель и задачи исследования, обосновано использование в качестве источника исследуемых больных база данных протоколов МБ-2002 и МБ-2008. Проведено определение научной новизны и практической значимости работы, положения, выносимые на защиту. Обзор литературы содержит все необходимые данные для введения читателя в курс темы, формирования понимания о ее актуальности, методах диагностики и терапии пациентов анализируемой группы и результатах сопоставимых зарубежных протоколов. Глава «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание характеристик включенных больных и использованных протоколов и методик исследования пациентов и результатов их лечения. Две главы результатов собственных исследований содержат скрупулезный анализ результатов терапии пациентов различных подгрупп группы высокого риска обоих протоколов, как по отдельности, так и в сравнении. Проведена оценка взаимосвязи отдельных инициальных показателей между собой и с результатами терапии, а также с выживаемостью. В заключении подводятся итоги работы и формулируется алгоритм оптимизации диагностики и терапии пациентов группы высокого риска для будущих лечебных протоколов. Выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из результатов проведенных исследований, соответствуя

поставленным задачам. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации и позволяет составить целостное и объективное впечатление о работе. Диссертация достаточным образом снабжена иллюстративным материалом и представляется законченным научным трудом, выполненным на хорошем методическом уровне.

Подтверждение публикации основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 37 печатных работ, в том числе 20 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Основные результаты работы неоднократно докладывались на научных конференциях и конгрессах в России и зарубежных странах, как устно, так и в виде постерных докладов.


Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Литвинова Дмитрия Витальевича на тему: «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы – оптимизации терапии детей с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска.

Диссертационная работа Литвинова Дмитрия Витальевича имеет большую ценность для отечественной детской гематологии/онкологии, так как позволяет улучшить результаты терапии и выживаемость этой категории больных. По актуальности, объему проведенных исследований и детальности анализа, научной новизне, практической значимости, настоящая

диссертационная работа соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Литвинов Дмитрий Витальевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови и 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Официальный Оппонент:

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
(онкологический) им. Н.П.Напалкова»  Белогурова М.Б.

Подпись Белогуровой М.Б. заверяю

Начальник отдела кадров 

Игнатова Е.А.

25 сентября 2023 г.



Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»
Тел.: +7 (812) 573-91-60
Эл. почта: nponkcentr@zdrav.spb.ru
Интернет-сайт: www.oncocentre.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Литвинова Дмитрия Витальевича «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и защищаемой в диссертационном совете 21.1.025.01.

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищалась)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах за последние 5 лет
Белогурова Маргарита Борисовна	1958, Российская Федерация	Заведующая отделением химиотерапии противоопухолевой (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «СпбКНПЦСВМП(о) им. Н.П.Напалкова» Минздрава России,	Доктор медицинских наук 14.00.09 Педиатрия, 14.00.14 Онкология	Профессор	1) Кириченко М.М., Столбовская Я.Э., Викторович Т.Д., Белогурова М.Б. Лекарственно-индуцированный панкреатит в процессе лечения злокачественных лимфом у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Т.6 № S1. С.96-97. 2) Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Егоров А.С., Червонюк Ю.Е., Засульская А.А., Тершина А.А., Федулова Е.Е., Кириченко М.М.,

		<p>197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д.68А, лит.А. Тел. +7(812) 573-91-60 E-mail: pronkscent@zdrav.spb.ru</p>		<p>Белогурова М.Б. Анализ инфекционных осложнений у детей с онкогематологическими заболеваниями: данные одного центра // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Т.6 № S1. С.118.</p> <p>3) Динкина Ю.В., Шадривова О.В., Белогурова М.Б., Игнатьева С.М., Богомолова Т.С., Бойченко Э.Г., Клишко Н.Н. Особенности инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями // Вестник гематологии. 2019. Т. 15 № 4. С 37.</p> <p>4) Евсюгина Е.П., Динкина 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.</p> <p>5) Динкина Ю.В., Ефимцев А.Ю., Чернова С.И., Смирнова А.Ю., Червонок Ю.Е., Шмедьк Н.Ю., Рыжков А.В., Белогурова М.Б. Подострая метотрексат-индуцированная энцефалопатия:</p>
--	--	--	--	---

					<p>особенности диагностики и лечения на примере клинического наблюдения // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. Т. 18. № 1. С. 73-80.</p> <p>6) Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б. Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постпситостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы // Онкогематология. 2020. Т. 15. № 1. С. 65-72.</p> <p>7) Моргачева Д.А., Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б. Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями // Онкогематология. 2021. Т. 16. № 2. С. 86-93.</p> <p>8) Диникина Ю.В., Моргачева Д.А., Смирнова А.Ю., Тошина Ю.К., Лапаева С.И., Егоров А.С., Терещина А.А.,</p>
--	--	--	--	--	---

				<p>Белогурова М.Б. Опыт применения интенсивных режимов химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток у детей со злокачественными опухолями группы высокого риска // Российский журнал персонализированной Медицины. 2022. Т. 2. № 1. С. 104-116.</p>
--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. На обработку персональных данных согласна.

Доктор медицинских наук, профессор



Белогурова Маргарита Борисовна

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

Начальник отдела кадров



Игнатова Е.А

«25» сентября 2023 г.



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

Тел.: +7 (812) 573-91-60

Эл. почта: pronkscenit@zdrav.spb.gu

Интернет-сайт: www.oncoscentr.ru