

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2  
Тел/факс +7 (812) 702-37-30  
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru  
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

22.04.2024 № 02-15-5750/24  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального  
директора по научной работе  
Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Национальный  
медицинский  
исследовательский центр  
имени В.А. Алмазова»  
Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

А.О. Конради



» 22.04.2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Сенченко Марии Анатольевны «Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей: клинические, морфологические особенности и прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.2. Патологическая анатомия.

### Актуальность темы выполненной работы

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП) является редким подвариантом лимфомы Ходжкина, которая имеет широкий гистологический и иммуногистохимический спектр проявлений. Данные обстоятельства определяют высокую частоту расхождений диагнозов при направлении материала в специализированную референс-лабораторию. Одним из диагнозов, вызывающих наибольшие затруднения, является прогрессивная трансформация герминативных центров (ПТГЦ) не только из-за схожести гистологической картины, но и из-за возможности сочетанного развития (синхронного или метасинхронного). Ввиду разной тактики ведения пациентов и терапевтических подходов важно уметь разграничивать эти две нозологические формы в ежедневной практике, что обуславливает необходимость подробного

описания морфологических и иммуногистохимических особенностей ПТГЦ и НЛХЛП, а также их дифференциально-диагностических критериев.

Редкая встречаемость НЛХЛП определяет ее меньшую изученность по сравнению с хорошо известной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). В течение длительного времени пациенты с НЛХЛП и кЛХ получали одинаковое лечение, которое включало высокодозную химиотерапию и лучевую терапию. Данный подход был сопряжен с высоким риском развития как острых, так и отдаленных побочных эффектов, что особенно актуально среди детей ввиду высокой ожидаемой продолжительности жизни. При сравнении клинической картины и показателей выживаемости среди пациентов с кЛХ и НЛХЛП при применении одинаковых терапевтических подходов, было показано что пациенты с НЛХЛП имели более индолентное клиническое течение, лучше отвечали на проводимую терапию и имели более высокие показатели общей выживаемости, несмотря на частое развитие рецидивов. Принимая во внимание полученные результаты о благоприятном клиническом течении НЛХЛП, произошла смена взглядов в сторону уменьшения интенсивности проводимой терапии для пациентов с НЛХЛП. Был разработан протокол EuroNet-PHL-LP1, который на сегодняшний день широко применяется в педиатрической практике среди пациентов с I-II стадией. Согласно данному протоколу у детей с I стадией допустимо проведение эксцизионной биопсии пораженного лимфатического узла (л/у) без дополнительной химиотерапии, у детей с нерезектабельной I стадией и со II стадией достаточным является применение химиотерапии в объеме трех курсов СVP. Однако, у части пациентов, несмотря на одинаковую стадию и проводимую терапию отмечается низкий ответ. Ранее низкий ответ в части случаев НЛХЛП также был отмечен в работах, посвященных лечению лимфомы Ходжкина, при использовании более токсичной химиотерапии. Таким образом, поиск предикторов неблагоприятного ответа на проводимую терапию является актуальной задачей на сегодняшний день, при обнаружении которых в будущем возможно создание стратификационной шкалы риска для разделения пациентов на терапевтические группы с целью подбора оптимального объема терапии.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на территории Российской Федерации было выполнено исследование на достаточно большой выборке (n=70) пациентов детского возраста с НЛХЛП, что ввиду редкости представленной нозологической формы могло быть реализовано только в условиях специализированного учреждения федерального значения. Определена частота ассоциации НЛХЛП с ПТГЦ и выделены основные гистологические и иммуногистохимические особенности, которые могут быть полезными при проведении дифференциальной диагностики. Впервые на территории Российской Федерации проведена оценка особенностей клинической презентации детей с НЛХЛП на большой выборке пациентов с последующим сопоставлением отдельных

клинических характеристик (период от момента выявления первых признаков заболевания до дня постановки диагноза, стадия, массивное поражение л/у, В-симптомы, наличие экстранодального поражения) с выявленным иммуноархитектурным паттерном. Впервые проведена оценка частоты встречаемости массивного поражения л/у у детей с НЛХЛП с последующей оценкой влияния наличия массивного поражения на частоту достижения полной ремиссии. Автором определено неблагоприятное прогностическое значение атипичного паттерна, при выявлении которого реже отмечалось достижение полной ремиссии, отмечалась более высокая частота развития неблагоприятного события, такого как прогрессия, рецидив, рефрактерное течение или смерть. При этом не было выявлено прогностического значения экспрессии клетками неопластического субстрата IgD при иммуногистохимическом исследовании. Неоднозначные результаты были получены в отношении массивного поражения л/у, при выявлении которого также отмечалась низкая частота достижения полной ремиссии, однако, ввиду стойкой ассоциации с атипичным паттерном, сложно установить первостепенное влияние, что требует дальнейшего изучения.

### **Научно-практическая значимость работы**

Практическая значимость данного исследования заключается в выделении дифференциально-диагностических критериев НЛХЛП и ПТГЦ, которые могут быть использованы в работе врача-патологоанатома. Также была показана частая встречаемость позитивного IgD-статуса при атипичных паттернах НЛХЛП, что в части случаев может быть полезным при дифференциальной диагностике с другими нозологическими формами.

Установление неблагоприятного прогностического значения атипичного иммуноархитектурного паттерна определяет необходимость указания типа паттерна с учетом всех фракций в заключении гистологического исследования для выделения группы пациентов, у которых потенциально возможно неблагоприятное клиническое течение с низким ответом на проводимую терапию. В будущем по мере выявления дополнительных предикторов неблагоприятного прогноза заболевания возможно будет создание стратификационной шкалы риска, позволяющей разделить пациентов с НЛХЛП на терапевтические группы.

Основные результаты исследования опубликованы в 7 печатных работах, среди них 4 статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации диссертационных исследований. Также по материалам диссертационной работы опубликовано 1 учебно-методическое пособие.

## **Обоснованность, достоверность и объективность научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается изучением значительного объема научной литературы, системной проработкой проблемной области, достаточным объемом выборки и тщательно проведенным анализом полученных данных.

Был проведен тщательный сбор клинических данных по каждому пациенту с последующим подробным анализом с использованием современных методов статистической обработки информации.

Все научные положения, выводы исследования и практические рекомендации подкреплены соответствующими фактическими данными, наглядно представленными в виде таблиц и рисунков в тексте работы.

## **Оценка содержания исследования и соответствия требованиям, предъявляемым к диссертациям**

Диссертация соответствует предъявляемым требованиям и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертационная работа написана по классическому типу и изложена на 121 странице машинописного текста, содержит 21 рисунок, 14 таблиц. Библиографический указатель включает 131 источник, из них 4 отечественных и 127 зарубежных авторов. Работа изложена последовательно и информационно емко. Представленные таблицы, рисунки информативны, снабжены подписями, которые лаконично характеризуют изображенный материал.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, определяет цель и задачи диссертационного исследования.

В обзоре литературы проведен тщательный анализ ранее опубликованных работ, по представленной тематике. Диссертантом четко обозначены нерешенные проблемы в области НЛХЛП в педиатрической практике, составляющие предмет диссертационного исследования и отраженные в цели и задачах исследования. Автором изложены основные проблемы в области диагностики НЛХЛП, прогнозирования характера ответа на проводимую терапию.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны иммуногистохимические маркеры, которые были использованы при постановке диагноза НЛХЛП и ПТГЦ, критерии деления пациентов на типичные и атипичные паттерны, полученное лечение пациентами выборки и критерии оценки характера ответа на проводимую терапию. Приводятся подробные сведения о применяемых статистических методах. Объем проведенных автором исследований достаточен для того, чтобы считать полученные результаты достоверными.

В главе «Результаты» представлены основные особенности гистологической картины НЛХЛП, особенности иммунофенотипа неопластического субстрата и микроокружения при НЛХЛП, в частности частота экспрессии клетками лимфоцитарного преобладания IgD и распределение по паттернам. Выявлена частота ассоциации НЛХЛП и ПТГЦ и их основные отличительные особенности. Показано распределение пациентов на группы в соответствии с иммуноархитектурными паттернами, а также подробно описаны особенности клинической картины в соответствующих группах (типичный vs атипичный паттерн). В диссертационной работе проведена оценка частоты достижения полной ремиссии среди пациентов с типичными и атипичными паттернами не только среди всех пациентов выборки, но и в отдельных группах со схожими терапевтическими подходами. Проведено сравнение показателей бессобытийной выживаемости и общей выживаемости среди пациентов с типичными и атипичными паттернами. В результате чего было показано неблагоприятное прогностическое значение атипичного паттерна, у пациентов данной группы отмечалась более низкая частота достижения полной ремиссии с частым развитием неблагоприятного события (прогрессия, рефрактерное течение, рецидив, смерть) в последующем.

В главе «Обсуждение» проведен тщательный разбор других исследований по данной проблеме и выполнена сравнительная оценка полученных результатов с работами других авторов. В части случаев автором были получены результаты, которые отличались от полученных ранее в других работах, в данных случаях были даны подробные комментарии о возможных причинах расхождений.

Диссертация заканчивается заключением, в котором детально проанализированы и обобщены полученные результаты. Выводы логично вытекают из полученных результатов в ходе проведенного исследования, сформулированы четко и конкретно. Диссертация изложена хорошим литературным языком, автореферат полностью отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации. Опубликованные работы достаточно отражают основное содержание диссертации.

В целом, диссертационная работа Сенченко Марии Анатольевны заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В работе имеются единичные стилистические погрешности и опечатки.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные результаты в ходе диссертационного исследования могут быть внедрены в повседневную деятельность патологоанатомического отделения специализированных

онкологических учреждений. Выделенные особенности морфологии и иммунофенотипа ПТГЦ и НЛХЛП могут быть полезны при проведении дифференциальной диагностики, как между представленными нозологическими формами, так и с другими лимфопролиферативными или реактивными процессами. Принимая во внимание неблагоприятное прогностическое значение атипичного иммуноархитектурного паттерна, в каждом установленном случае НЛХЛП рекомендуется указывать тип паттерна с учетом всех фракций для выделения группы пациентов с потенциально неблагоприятным клиническим течением, а также для последующей проспективной оценки характера ответа на проводимую терапию. Полученные результаты в будущем могут лечь в основу стратификационной шкалы риска у детей с НЛХЛП, которой на сегодняшний день не существует

### **Заключение**

Диссертационная работа Сенченко Марии Анатольевны на тему: «Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей: клинические, морфологические особенности и прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов» является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Мяковой Натальи Валериевны и кандидата медицинских наук Коновалова Дмитрия Михайловича, в которой на основании проведенных исследований содержится решение важной научно-практической задачи, имеющей значение для практического здравоохранения в области онкологии и патологической анатомии, решающей актуальную проблему дифференциальной диагностики, прогнозирования клинического течения и ответа на проводимую терапию нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием.

Представленная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, количеству публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора соответствует критериям п. 9, п. 10, п. 11, п. 13, п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.13 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Сенченко Мария Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры факультетской хирургии с клиникой Мединститута медицинского образования и Научно-исследовательской лаборатории патоморфологии нервной системы Федерального государственного бюджетного

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 8/23-24 от 19 апреля 2024г.

Даю свое согласие диссертационному совету 21.1.025.01, созданному на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на обработку моих персональных данных, включая сбор, запись, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, передачу (распространение, предоставление, доступ, блокирование, удаление, уничтожение персональных данных. Согласие дается свободно, своей волей в целях включения персональных данных в аттестационное дело и защиты диссертации.

Заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований онкологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России  
д.м.н.

  
Ю.М. Забродская

Заведующая НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр Персонализированной медицины», заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
к.м.н.

  
Ю.В. Диникина

Подписи доктора медицинских наук Забродской Юлии Михайловны и кандидата медицинских наук Диникиной Юлии Валерьевны заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
д.м.н., профессор



Александр Олегович Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2.  
тел. 8 (812) 702-37-30  
E-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

В диссертационный совет 21.1.025.01  
на базе федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,  
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Сенченко Марии Анатольевны на тему: «Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей: клинические, морфологические особенности и прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.2. Патологическая анатомия.

|  |  |
|--|--|
| Полное и сокращенное название ведущей организации.   | Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)  |
| Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации                   | Шляхто Евгений Владимирович<br>Генеральный директор<br>доктор медицинских наук, профессор, академик РАН  |
| Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации                                      | Конради Александра Олеговна<br>Заместитель генерального директора по научной работе<br>доктор медицинских наук, профессор, академик РАН  |
| Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации | Забродская Юлия Михайловна<br>Заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований онкологических заболеваний<br>доктор медицинских наук<br><br>Диникина Юлия Валерьевна<br>Заведующая НИЛ детской нейроимуноонкологии НЦМУ «Центр Персонализированной медицины», заведующая отделением химиотерапии |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ кандидат медицинских наук</p>   |
| <p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова. Возможности персонификации терапии в детской онкологии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.8, №4. – Москва. – 2021. – С. 71-80.</li> <li>2. Ю.В. Диникина, Д.А. Моргачева, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова. Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями. Онкогематология. Т.16, №2.- Москва.- 2021г.- С. 86-93.</li> <li>3. Ю.В. Диникина, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова. Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы. Онкогематология. Т.15, №1.- Москва. – 2020г. – С. 65-72.</li> <li>4. Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова, И.Е. Говоров, З.Х. Гамзатова, Т.М. Первунина, Э.В. Комличенко. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.6, №3. – Москва. – 2019. – С. 59-67.</li> <li>5. Ю.В. Диникина, Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Никитина И.Л. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии. Лечащий врач. 2023; Т.26, №12. – Москва. – С. 50-56.</li> <li>6. О.М.Воробьева, Д.А. Ситовская, О.Ю. Размологова, Т.В. Жукова, С.Н. Рябцева, Ю.М. Забродская. Сравнительный анализ прецизионности различных методик подсчета пролиферативной активности (Ki67) в</li> </ol> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>глиобlastомах с учетом их гетерогенности. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(2):37–43.</p> <p>7. Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын, О.Г. Желудкова, М.Б. Белогурова, И.Л. Никитина. Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии. Медицинский совет. 2023; Т.17, №22. – Москва. – С. 122-128.</p> <p>8. Е.С. Лыгина, Е.А. Андреева, М.А. Русина, Ю.В. Диникина. Анализ осложнений острых лейкозов у детей в дебюте заболевания и во время индукционной химиотерапии. Онкогематология. – 2023; Т. – 18. – №4. – С. 213-224.</p> |
|--|--|

|  |   |
|--|---|
| Адрес организации                          | 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2                            |
| Телефон                                    | +7 (812) 702-37-30  |
| Адрес электронной почты                    | <a href="mailto:fmrc@almazovcentre.ru">fmrc@almazovcentre.ru</a>        |
| Адрес официального сайта в сети «Интернет» | <a href="http://www.almazovcentre.ru/">http://www.almazovcentre.ru/</a> |

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин А.О.