

В диссертационный совет 21.1.025.01,
при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Белогуровой Маргариты Борисовны на диссертационную работу
Уталиевой Динары Тиморкановны «Отдалённые побочные эффекты
терапии нейробластомы у детей и подростков», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия.**

Актуальность темы исследования

Нейробластома (НБЛ) представляет собой злокачественное новообразование, исходящее из клеток симпатической нервной системы. Заболеваемость НБЛ среди детского населения в возрасте от 0 до 18 лет составляет около 1,2 случая на 100 000. Несмотря на сравнительно низкую частоту встречаемости, НБЛ занимает значимое место в структуре онкологической заболеваемости детского возраста: на её долю приходится от 6 до 10 % всех экстракраниальных злокачественных новообразований у детей. И это самая частая злокачественная опухоль у детей в возрасте до одного года. Кроме того, НБЛ обуславливает 12–15 % случаев летальности в данной группе заболеваний, что позволяет рассматривать её как одну из наиболее распространённых и клинически неблагоприятных злокачественных опухолей детского возраста.

В зависимости от возраста ребёнка на момент установления диагноза, стадии заболевания, а также молекулярно-генетических характеристик опухоли,

пациенты стратифицируются на группы низкого, промежуточного и высокого риска. Внедрение риск-адаптированного подхода к лечению позволило оптимизировать терапевтические стратегии и индивидуализировать объём противоопухолевого воздействия.

Пациенты группы низкого риска характеризуются наиболее благоприятным прогнозом, что в ряде случаев позволяет ограничиться хирургическим лечением либо применить выжидательную тактику наблюдения без проведения противоопухолевой терапии. В то же время больные промежуточного и высокого риска нуждаются в комплексном лечении, включающем полихимиотерапию, лучевую терапию, дифференцированную терапию 13-цис-ретиноевой кислотой, а в группе высокого риска — высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и с недавнего времени – иммунотерапию.

Значительный прогресс в лечении НБЛ у детей, достигнутый за последние десятилетия, привёл к существенному увеличению показателей выживаемости. Увеличение продолжительности жизни и расширение когорты выживших пациентов обуславливают рост клинической значимости проблемы отдалённых побочных эффектов (ОПЭ) терапии, включая поражение различных органов и систем, а также развитие вторичных доброкачественных и злокачественных новообразований. Частота и характер поздних осложнений зависят от совокупности факторов, таких как объём и интенсивность химиотерапии, особенности хирургического лечения, дозовые параметры и зоны лучевого воздействия, а также возраста и пола пациента.

По данным ряда международных исследований, у подавляющего большинства пациентов, завершивших лечение по поводу нейробластомы, в процессе длительного динамического наблюдения выявляется по крайней мере одно хроническое заболевание. При этом у пациентов промежуточного и высокого риска ОПЭ терапии регистрируются значительно чаще по сравнению с больными группы низкого риска, что обусловлено более агрессивными

лечебными подходами. Существенное значение также имеет оценка социальной адаптации выживших, поскольку при сравнении с популяцией здоровых лиц у данной категории пациентов чаще отмечаются нарушения процессов социализации и снижение качества жизни.

Таким образом, изучение ОПЭ терапии у пациентов, перенёсших НБЛ, представляет собой актуальную клинико-научную задачу высокой сложности. Анализ частоты и структуры осложнений, выявление факторов риска их развития, оценка вероятности возникновения вторичных опухолей, а также разработка алгоритмов динамического наблюдения являются приоритетными направлениями современной детской онкологии.

В представленной работе изучены частота и характер ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ, завершивших специфическое лечение, с учётом принадлежности к различным группам риска и объёма проведённой терапии. Определены факторы риска развития осложнений, проанализированы характер и частота вторичных опухолей, а также дана оценка влияния отдалённых последствий лечения на социальную адаптацию пациентов на основании анкетирования родителей, что в совокупности подтверждает высокую актуальность выполненного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Уталиевой Динары Тиморкановны является завершённым, самостоятельным и оригинальным научным исследованием, выполненным на высоком методологическом уровне и отличающимся выраженным комплексным и новаторским характером. Автором последовательно и аргументированно решены все поставленные задачи, что позволило в полном объёме достичь сформулированной цели исследования. Структура диссертации логически выверена и отражает поэтапный характер научного поиска. В работе представлен обстоятельный и критический обзор отечественной и зарубежной литературы, посвящённой проблеме поздних

осложнений противоопухолевой терапии у пациентов, перенёсших НБЛ, с акцентом на сопоставление полученных данных с показателями здоровой популяции. Данный раздел демонстрирует глубокое понимание автором современного состояния изучаемой проблемы и обосновывает актуальность проведённого исследования.

В последующих разделах диссертации выполнена всесторонняя оценка ОПЭ терапии у пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска. Детально проанализированы сроки манифестации осложнений, рассчитана их кумулятивная вероятность с учётом объёма и интенсивности проведённого лечения, в том числе вероятность развития вторичных новообразований. Особого внимания заслуживает раздел, посвящённый оценке социальной адаптации пациентов, в котором показана зависимость уровня социальной интеграции от группы риска и количества выявленных поздних осложнений.

Каждый раздел исследования представляет собой логически завершённый и методически обоснованный этап работы, обладающий самостоятельной научной ценностью. Полученные результаты отличаются высокой степенью достоверности, что подтверждается использованием адекватных современных методов статистической обработки данных. Сформулированные выводы полностью соответствуют положениям, выносимым на защиту, и являются логическим следствием представленного анализа.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Соискателем проведен глубокий анализ литературных данных и собрана клиническая база, что позволило получить статистически достоверные результаты исследования. На основании анализа полученных данных сформированы конкретные выводы и практические рекомендации, соответствующие положениям, выносимым на защиту.

Впервые в Российской Федерации Уталиевой Д.Т на крупной когортной группе пациентов с НБЛ выполнен системный анализ частоты и структуры ОПЭ

за длительный катамнестический период наблюдения. Сформирована уникальная научная база данных для регистрации ОПЭ у детей и подростков, перенесших НБЛ. Детально изучен спектр ОПЭ как в группе низкого риска, так и в группах промежуточного и высокого риска. Особую научную ценность представляет оценка частоты развития вторичных новообразований, как доброкачественных, так и злокачественных в группе пациентов с НБЛ промежуточного и высокого риска. Впервые в РФ выявлены факторы риска, влияющие на нарушения социализации выживших пациентов, что расширяет представления о долгосрочных последствиях терапии и повышает практическую значимость исследования.

Оценка содержания диссертации и степень ее завершенности

Диссертационная работа Уталиевой Д.Т. оформлена в соответствии с действующими стандартами и требованиями к кандидатским диссертациям. Материал изложен логично, последовательно и научно обоснованно. Общий объем работы составляет 206 страниц машинописного текста. Диссертация выполнена в классическом стиле и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты работы, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и библиографический указатель, который содержит 9 отечественных и 126 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 89 таблицами; графический и табличный материал подобран грамотно и способствует лучшему восприятию информации. Стиль изложения соответствует требованиям к диссертационным работам, текст тщательно вычитан и хорошо отредактирован.

Во введении отражена актуальность исследования, чётко сформулирована цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень достоверности полученных данных, информация об апробации и внедрение результатов в практику. Отражено соответствие диссертационной работы требованиям

выбранных специальностей, представлен личный вклад автора и сведения о публикациях по теме.

Первая глава посвящена обзору литературы и разделена на тематические подглавы. Последовательно рассмотрены патологии со стороны костно-мышечной, нервной, зрительной, дыхательной, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем, нарушения слуха, вторичные опухоли и вопросы социальной дезадаптацию. Глава снабжена ссылками на актуальные профильные публикации.

Вторая глава описывает материалы и методы исследования, включая дизайн работы, методологию, стратификацию пациентов на группы риска и полный объем проведенной терапии, в том числе противорецидивной. Подробно описаны группы пациентов, критерии их отбора, механизм сбора данных об ОПЭ терапии, алгоритмы обследования, включая описание генетических методов диагностики, а также применяемые методы статистического анализа.

Третья глава содержит результаты исследования, наглядно представленные в таблицах, графиках и рисунках. Материал изложен последовательно: демонстрируется ОПЭ терапии у пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска по различным органам и системам. Отдельно выполнена оценка развития вторичных опухолей у пациентов групп промежуточного и высокого риска, а также анализ влияния ОПЭ на социальную адаптацию выживших пациентов.

В заключении автор сопоставляет полученные результаты с данными мировой литературы, подробно обосновывает выводы, сформированные на основании поставленных задач.

Практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования и отражают последовательность действий, направленных на оптимизацию наблюдения и ведения пациентов, перенесших НБЛ.

Значимость работы для науки и практики

Диссертационное исследование имеет высокую научную и практическую ценность, так как посвящено комплексному изучению поздних осложнений

терапии у детей и подростков после НБЛ. Работа позволяет систематизировать данные о частоте и структуре осложнений, выявить ключевые факторы риска, оценить кумулятивную вероятность их развития, включая вторичные опухоли, а также проанализировать влияние осложнений на социальную адаптацию пациентов.

Результаты исследования имеют прямое практическое применение: они обосновывают меры диспансерного наблюдения, помогают оптимизировать клинический мониторинг и профилактическое ведение пациентов, а также формируют основу для разработки программ психологической и социальной поддержки выживших. Таким образом, работа способствует расширению теоретических знаний и улучшению качества медицинской помощи в детской онкологии.

Соответствие содержания автореферата основному содержанию и выводам диссертации

Автореферат содержит основные положения исследования, дополненного таблицами и рисунками, основные результаты и выводы диссертационной работы. Содержание автореферата отражает суть диссертационной работы.

Замечания

В целом, диссертационная работа Уталиевой Динары Тиморкановны заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний нет, имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, на которые указано автору. Отмеченные замечания не снижают ценности работы.

Заключение

Диссертационная работа Уталиевой Динары Тиморкановны «Отдалённые побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 3.1.21. – Педиатрия является оригинальным научным исследованием, в которой решена актуальная задача – изучение ОПЭ у пациентов, перенесших НБЛ. Работа направлена на системное

изучение поздних осложнений терапии у детей и подростков после завершения лечения нейробластомы, включая анализ частоты их встречаемости, идентификацию факторов риска, оценку кумулятивной вероятности развития осложнений, а также изучение особенностей социальной адаптации пациентов данной когорты.

Диссертантом четко сформулированы цель и задачи исследования, которые последовательно решены в процессе работы. Достоверность работы подтверждается корректным применением современных статистических методов. Диссертационная работа отличается методологической последовательностью, комплексностью анализа и практической значимостью полученных результатов, что делает её ценным вкладом в развитие науки и медицины в выбранной области.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидат медицинских наук, а ее автор, Уталиева Динара Тиморкановна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением химиотерапии
(противоопухолевой лекарственной терапии) и
комбинированного лечения опухолей у детей
ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
доктор медицинских наук

Маргарита Борисовна Белогурова

Подпись Белогуровой М.Б. заверяю

18 сеп. ра. 18 г. 2021.

Начальник отдела кадров

Васильева С.Р.



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: deton.hospital31@inbox.ru

Интернет-сайт: www.oncocentre.ru

СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте

по диссертации Уталиевой Динары Тиморкановны «Отдалённые побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков» по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия

| Фамилия, имя, отчество | Год рождения, гражданство | Место работы, должность | Ученая степень (шифр специальности, о которой защищалась диссертация) | Ученое звание (по специальности, кафедре) | Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах |
|--------------------------------|----------------------------|--|--|---|--|
| Белогурова Маргарита Борисовна | 1958, Российская Федерация | Заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «СПб | Доктор медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальностям 14.00.09 – Педиатрия, | Профессор | 1. Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Егоров А.С., Смирнова А.Ю., Белогурова М.Б. Вторичная Т-лимфобластная лимфома у ребенка после завершения противоопухолевой терапии по поводу нейробластомы: клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2020;7(2):115-119. 2. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Возможности персонификации терапии в детской онкологии: обзор литературы. Российский журнал детской |

| | | | | |
|--|--|--|-------------------------|--|
| | | КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» Минздрава России | 14.00.14 – Онкология | <p>гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2021;8(4):71-80. https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80.</p> <p>3. Белогурова М.Б., Котлярова Т.В., Качанов Д.Ю., Фечина Л.Г., Зайчиков А.Н., Митрофанова Е.С., Слинин А.С., Шаманская Т.В. Нейробластома 1-й стадии с амплификацией гена <i>MYCN</i>: результаты ретроспективного мультицентрового исследования // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2022. - Т. 21. - №4. - С. 45-52. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-45-52</p> <p>4. Белогурова М.Б., Варфоломеева С.Р., Казанцев А.П., Казанцев И.В., Качанов Д.Ю., Кулева С.А., Кумирова Э.В., Литвинов Д.В., Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В. Современные подходы к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей нейробластомы группы высокого риска: итоги Совета экспертов.// Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т.9. - №3.- С.124-126.</p> |
|--|--|--|-------------------------|--|

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | <p>5. Диникина Ю. В., Имянитов Е. Н., Белогурова М. Б., Никитина И. Л. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 50-56. https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.007.</p> |
|--|--|--|--|--|--|

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. На обработку персональных данных согласна.

Доктор медицинских наук (3.1.21 (14.00.09) – Педиатрия, 3.1.6 (14.00.14) – Онкология,

Заведующий отделением химиотерапии
(противоопухолевой лекарственной терапии) и
комбинированного лечения опухолей у детей
ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
доктор медицинских наук



Маргарита Борисовна Белогурова



Подпись Белогуровой М.Б. заверяю

Начальник отдела кадров _____



Васильева С.Р.

