

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, Скоробогатовой Елены Владимировны на диссертационную работу Уталиевой Динары Тиморкановны «Отдалённые побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – «Онкология, лучевая терапия» и 3.1.21 – «Педиатрия».

### **Актуальность темы исследования**

Нейробластома (НБЛ) – опухоль симпатической нервной системы занимает значимое место в структуре онкологической заболеваемости детского возраста, составляя около 8% всех случаев злокачественных новообразований у детей. В настоящее время принята стратификация на три группы риска, основанная на совокупности клинико-биологических факторов: возраста на момент постановки диагноза НБЛ, стадии заболевания, а также молекулярно-генетических характеристик опухоли. Эти параметры лежат в основе риск-адаптированного подхода к терапии, позволяющего индивидуализировать лечение. У пациентов группы низкого риска, как правило, достигаются высокие показатели выживаемости, даже при проведении только хирургического вмешательства или при применении низкодозовой химиотерапии в случаях, сопровождающихся жизнеугрожающим состоянием. Пациентам, отнесенным к группе высокого риска, проводится мультимодальная терапия, включающая высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТГСК), лучевую терапию, иммунотерапию, молекулярно-направленную терапию. Внедрение риск-адаптированного подхода позволило существенно повысить

выживаемость пациентов: пятилетняя общая выживаемость превышает 90% у детей группы низкого риска и составляет более 50% у пациентов высокого риска. Однако улучшение отдаленных результатов лечения, особенно в группе высокого риска, тесно связано с интенсификацией терапии, что, в свою очередь, повышает вероятность развития отдаленных побочных эффектов (ОПЭ). К ним относятся вторичные доброкачественные (ВДО) и злокачественные опухоли (ВЗО), поражения сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, костно-мышечной, зрительной, выделительной систем, нарушение слуха, а также проблемы социальной адаптации, приводящие к снижению качества жизни пациентов.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации**

Впервые в Российской Федерации (РФ) проведено крупномасштабное исследование, включившее 518 пациентов с НБЛ низкого, промежуточного и высокого риска, получавших лечение по протоколу GPOH NB2004. В рамках работы осуществлен детальный анализ частоты возникновения и структуры ОПЭ за длительный период катамнестического наблюдения. Изучены сроки манифестации и рассчитана кумулятивная вероятность выявления ОПЭ в зависимости от группы риска, что позволило уточнить закономерности их развития в отдаленном периоде.

Впервые в отечественной практике показана частота встречаемости вторичных новообразований – как доброкачественных, так и злокачественных – у пациентов промежуточного и высокого риска.

Кроме того, на основании анкетирования родителей впервые в РФ выявлены ключевые факторы, влияющие на социальную адаптацию выживших пациентов после терапии НБЛ.

В ходе выполнения диссертационного исследования сформулированы пять положений, выносимых на защиту, которые четко отражают полученные результаты и подтверждают достоверность сделанных выводов. Представленные данные систематизированы в таблицах и графиках и подробно изложены в тексте

диссертации. Длительный катамнестический период наблюдения, составляющий от 48 до 143 месяцев, обеспечивает высокую степень достоверности полученных результатов по частоте, структуре ОПЭ терапии.

Материалы диссертационной работы неоднократно представлялись на российских и международных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, все из которых – в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендации**

В диссертационной работе Уталиевой Д.Т. представлен всесторонний анализ ОПЭ у крупной когорты пациентов, перенесших лечение по поводу НБЛ. Проведено детальное исследование частоты возникновения, структуры и сроков манифестации ОПЭ в длительном катамнестическом наблюдении. Наиболее распространенными ОПЭ в общей популяции пациентов являлись нарушение слуха, патология костно-мышечной и пищеварительной систем. Впервые в отечественной практике установлено, что спектр и частота ОПЭ существенно различаются в зависимости от группы риска: у пациентов промежуточного и высокого риска выявлен значительно более широкий диапазон последствий терапии по сравнению с группой низкого риска. Данный факт подчеркивает необходимость длительного катамнестического наблюдения и разработки индивидуализированных алгоритмов диспансерного сопровождения выживших пациентов. У пациентов группы низкого риска ОПЭ отмечены в 45% случаев; при этом у большинства (48%) выявлено только одно нарушение состояния здоровья. Наиболее часто в этой группе регистрировались патологии костно-мышечной системы. В группе промежуточного и высокого риска частота ОПЭ достигала 92%, при этом у 23% пациентов наблюдались три и более нарушения здоровья. Установлено, что проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК повышает вероятность развития эндокринологических нарушений и патологии костной ткани.

Впервые продемонстрированы случаи возникновения ВДО и ВЗО у детей и подростков, перенесших НБЛ группы промежуточного и высокого риска. В связи с этим автор обосновывает необходимость проведения генетических исследований для выявления герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию опухолевым заболеваниям.

Новизной исследования также является выявление факторов, способствующих социальной дезадаптации выживших пациентов. Впервые показано, что пациенты с более двух нарушений состояния здоровья и пациенты группы промежуточного и высокого риска статистически значимо имеют нарушение социальной адаптации. В связи с чем подчеркнута необходимость обязательного участия психолога в ведении пациентов промежуточного и высокого риска как в процессе лечения, так и на этапах последующего наблюдения. На основании полученных данных предложен алгоритм долгосрочного катамнестического наблюдения за детьми перенесшими НБЛ. Адаптированный для применения в условиях РФ. Кроме того, создана проспективная унифицированная база данных для регистрации, мониторинга и анализа динамики ОПЭ у детей и подростков, перенесших НБЛ.

Выводы, полученные в результате проведенного исследования, обладают высокой степенью достоверности, основаны на репрезентативной выборке и применении современных методов анализа. Результаты имеют практическую направленность и могут быть внедрены в клиническую практику специализированных стационарах онкологического профиля при ведении пациентов с НБЛ.

### **Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с традиционной структурой и полностью соответствует требованиям предъявляемым к кандидатским диссертациям ВАК. Изложение материала логично, последовательность его представления выдержана, оформление соответствует установленным стандартам. Диссертация изложена на 206 печатных страниц

формата А4 и состоит из «Введения», шести глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Влияние опэ на социальную адаптацию пациентов с нбл, завершивших специфическую терапию»), «Обсуждение», «Выводы», «Практических рекомендации», «Списка литературы». Библиографический указатель содержит 135 источника литературы, включая 9 отечественных и 126 иностранных. Работа хорошо иллюстрирована – 46 рисунками и 89 таблиц, что способствует наглядности и восприятию изложенного материала.

Во введении последовательно обоснована актуальность темы исследования, указаны его цели и задачи, а также научная новизна и практическая значимость. Представлена информация о соответствии диссертационного исследования паспортам специальностей, указаны сведения о личном вкладе автора и публикациях основных результатов.

Глава первая – **«Обзор литературы»** – имеет четкую внутреннюю структуру и логичное деление на тематические разделы. В ней систематизированы и проанализированы данные литературы, касающиеся ОПЭ терапии у пациентов с НБЛ, в том числе нарушений со стороны костно-мышечной, нервной, органов зрительной систем, нарушение слуха, дыхательной системы, эндокринной системы, сердечно-сосудистой деятельности, пищеварительной системы, мочевыделительной систем. Отдельное внимание уделено проблеме вторичных опухолей и вопросам социальной дезадаптации у пациентов перенесших НБЛ. В конце главы приведены обоснованные выводы, отражающие современное состояние изучаемой проблемы.

Во второй главе – **«Материалы и методы»** – подробно изложен дизайн исследования, представлены критерии включения и невключения пациентов, характеристика исследуемой выборки, описаны схемы специфической терапии первой линии и противорецидивного лечения. Подробно раскрыты методы обследования и критерии определения ОПЭ, а также использованные статистические подходы.

В третьей главе – **«Результаты»** – содержит развернутые данные собственных исследований автора, основанные на обширном клиническом материале. Глава структурирована на два раздела.

В **первом разделе** главы представлены частота встречаемости, структура, факторы риска и сроки развития ОПЭ у пациентов с НБЛ низкого риска, результаты сопровождаются качественным иллюстративным материалом – (таблицами, рисунками).

Во **втором разделе** аналогичный анализ выполнен для пациентов промежуточного и высокого риска, включая описание случаев вторичных опухолей и нарушение слуха, также представленных с использованием иллюстративных материалов.

Четвертая глава **«Влияние ОПЭ на социальную адаптацию пациентов с НБЛ, завершивших специфическую терапию»** посвящена исследованию факторов риска и частоты нарушению социальной адаптации у детей и подростков, перенесших НБЛ.

В главе **«Обсуждение»** автор обобщает итоги работы, полученные в ходе исследования, проводит сравнительную оценку с результатами других исследовательских международных групп, что свидетельствует о глубоком понимании темы и умении критически оценивать собственные результаты.

**Практические рекомендации**, сформулированные в работе, носят прикладной характер и помогут врачам-детским онкологам в ведении пациентов с НБЛ группы низкого, промежуточного и высокого риска на всех этапах терапии и в ходе катamnестического наблюдения.

Работы оформлена с соблюдением всех требований к научным квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Автореферат** Уталиевой Д.Т. полностью соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает содержание работы.

**Значимость работы для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования обладают как теоретической, так и практической значимостью. Проведенная оценка частоты встречаемости, факторов риска и сроки развития ОПЭ, а также разработка регистров и алгоритмов ведения пациента после завершения терапии НБЛ формируют обоснованную основу для совершенствования стратегий катамнестического наблюдения. Практическая ценность работы заключается в возможности внедрения полученных результатов в существующую клиническую практику, прежде всего в федеральных и специализированных центрах, занимающихся лечением и наблюдением детей с онкологическими заболеваниями.

Возможно, результаты исследования были бы еще более информативными при сравнительном анализе частоты встречаемости различных ОПЭ между группами пациентов промежуточного и высокого риска. В качестве пожелания можно было бы указать в качестве профилактики включение различных методов реабилитации с ранних этапов лечения и необходимость подробного информирования законных представителей ребенка о спектре ОПЭ. Однако все вышеперечисленное не умаляет ценность работы и является предложением для изучения в ходе дальнейших исследований, а не замечаниями.

Оригинальность подхода, обоснованность предложенных решений и клиническая применимость делают диссертационную работу особенно значимой для специалистов в области детской онкологии, клинической генетики, а также смежных дисциплин.

## **Заключение**

Диссертационная работа Уталиевой Динары Тиморкановны «Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, представляет собой новое научное и практическое направление по выявлению,

профилактике, своевременному лечению и регистрации ОПЭ терапии НБЛ, что позволяет улучшить результаты лечения пациентов и качество их жизни.

По актуальности, научной и практической значимости, объеме проведенных исследований, объему публикации в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Уталиевой Д.Т. соответствует критериям п. 9 – 14 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Уталиева Динара Тиморкановна заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

заведующая отделением трансплантации костного мозга

РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Скоробогатова Елена Владимировна

«19» 02 2026 г.

Почтовый адрес: 119571, Российская Федерация, город Москва, Ленинский пр-т, д. 117, корп. 1

РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Сайт учреждения: <https://rdkb.ru>

Телефон. 8 800 555-04-94

Подпись доктора медицинских наук

д.м.н. Скоробогатовой Елены Владимировны заверяю

Начальник отдела кадров РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России



Комарова Инна Николаевна

**СВЕДЕНИЯ**  
**об официальном оппоненте**

по диссертации Уталиевой Динары Тиморкановны на тему “Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков”, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. – «Онкология, лучевая терапия» и 3.1.21. – «Педиатрия» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

№	Ф.И.О	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Основные работы, опубликованные в рецензируемых журналах за последние 5 лет
1.	Скоробогатова Елена Владимировна	1968, Российская Федерация	Российская детская клиническая больница – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова”	Доктор медицинских наук, специальности 14.00.09 – “Педиатрия”	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Вторичные солидные опухоли у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (клинические случаи и обзор литературы)/Скворцова Ю.В., Балашов Д.В., Скоробогатова Е.В., и др//Онкогематология. 2017. - Т.12№2.-С 39-53.</li> <li>2. Роль хирургического лечения в терапии пациентов с нейробластомой сложной анатомической локализации/ Сухов М.Н., Соколов С.В., Скоробогатова Е.В., и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2019. Т. 18№4. - С. 30-38.</li> </ol>

			<p>Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением трансплантации костного мозга</p>		<p>3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ СЛОЖНОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ Сухов М.Н., Соколов С.В., Нарбутов А.Г., Лывина И.П., Андреев Е.С., Пономарёва Н.И., Скоробогатова Е.В., Брызжева И.А., Комарова Т.Н., Исаева М.В. Детская хирургия. 2018. Т. 22. № 4. С. 172-178.</p> <p>4. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with atypical teratoid/rhabdoid CNS tumors. Olkhova L.V., Zheludkova O.G., Zubarovskaya L.S., Smirnova A.Yu., Dinikina Yu.V., Gevorgyan A.G., Levashov A.S., Skorobogatova E.V. Cell Ther Transplant 2021; 10(1): 44-54.</p> <p>5. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА: ОПЫТ НМИЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА/Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Моисеенко Р.А., Телешова М.В., Коновалов Д.М., Рошин В.Ю., Казакова А.Н., Земцова Л.В., Друй А.Е., Ядгаров М.Я., Терещенко Г.В., Щербаков А.П., Ликарь Ю.Н., Сухов М.Н., Грачев Н.С., Ахаладзе Д.Г., Масчан М.А., Нечеснюк А.В., Пшонкин А.В., Курникова Е.Е., Скоробогатова Е.В. и др//Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 65-91. DOI 10.24287/1726-1708-2023-22-2-</p>
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

					<p>65-91</p> <p>6. <u>The 52th Congress of the “Society International of Paediatric Oncology” (SIOP)</u> Short-term toxicity after busulfan- and treosulfan-containing high-dose chemotherapy regimens in pediatric neuroblastoma patients, a matched pair analysis. I.Kazantsev, E.Skorobogatova, A.Gevogian, T.Jukhta, D.Shmidt, P.Tolkunova, A.Kozlov, D.Zvyaginseva, M.Golenkova, P.Kuga, Yu.Punanov, L.Zubarovskaya, B.Afanasyev, Yu.Nikolaeva, E. Pristanskova, M.Antoshin, L.Olkhova, E. Machneva, A. Mezentseva, O. Filina, A.Burya, B.Purbueva, O.Fink, V. Konstantinova.</p>
--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Доктор медицинских наук (3.1.28. (14.00.29) – Гематология и переливание, 3.1.21. (14.00.09) – Педиатрия),  
 заведующая отделением трансплантации костного мозга  
 РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
 Минздрава России

Скоробогатова Елена Владимировна

Подпись доктора медицинских наук Скоробогатовой Елены Владимировны заверяю:

Начальник отдела кадров РДКБ – филиал ФГАОУ ВО  
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России



Комарова Инна Николаевна

«14» 24 авг. 2026