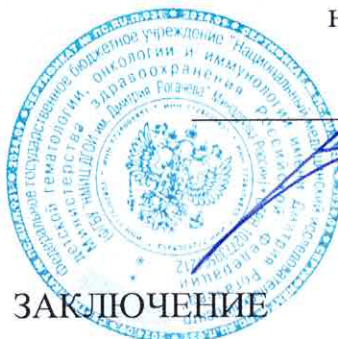


«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Мин-
здрава России, доктор медицинских
наук, профессор



Грачев Н.С.

02 сентября 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу «Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков».

Диссертационное исследование Уталиевой Динары Тиморкановны «Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков» выполнено в отделении клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Уталиева Динара Тиморкановна в 2017 году окончила ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», г. Саратов по специальности «Педиатрия». С 2017 по 2019 год проходила ординатуру в ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», г. Москва по специальности «Детская онкология».

Соискатель Уталиева Динара Тиморкановна в период подготовки диссертации была прикреплена соискателем к кафедре детской онкологии, клинической онкологии и радиологии. В настоящее время работает в должности врача-детского онколога отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва.

Справка об сдаче кандидатских экзаменов №11-25 выдана Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации 18.06.2025.

Научные руководители – Шаманская Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, доцент Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделом солидной онкологии.

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Нейробластома (НБЛ) является наиболее распространённой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста и составляет 8–10% всех злокачественных новообразований у детей 0–14 лет. Это наиболее частое злокачественное новообразование у детей первого года жизни; средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 12 месяцев, и в 90% случаев НБЛ диагностируется до 10-летнего возраста.

Биологическое поведение нейробластомы отличается выраженной гетерогенностью: заболевание может стремительно прогрессировать даже на фоне интенсивной полихимиотерапии, что приводит к неблагоприятному исходу, либо, напротив, демонстрировать спонтанную регрессию у детей раннего возраста.

Пациенты группы низкого риска имеют наиболее благоприятный прогноз и высокие показатели бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). В противоположность этому, пациенты группы высокого риска требуют проведения интенсивной мультимодальной терапии, включающей полихимиотерапию, хирургическое лечение, лучевую терапию, терапию ^{131}I -метайодбензилгуанидином, высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), а также иммунотерапию и дифференцировочную терапию. Введение риск-адаптированного подхода позволило повысить 5-летнюю ОВ пациентов этой группы до более чем 50%.

Однако улучшение результатов достигается ценой значительной интенсификации терапии, что сопряжено с риском развития широкого спектра отдалённых побочных эффектов (ОПЭ). У выживших после лечения НБЛ могут формироваться вторичные доброкачественные (ВДО) и злокачественные новообразования (ВЗО), а также хронические патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, костно-мышечной, зрительной, мочевыделительной систем, нарушения слуха, функции желудочно-кишечного тракта и социальная дезадаптация, снижающая качество жизни. Частота и характер ОПЭ зависят от вида и объёма полученной терапии, возраста ребёнка на момент лечения, пола, генетических факторов, а также локализации первичной опухоли и метастазов.

Согласно крупным когортным исследованиям, 95% пациентов, перенесших НБЛ в детском возрасте, включая пациентов с 1–2 стадиями, имеют как минимум одно хроническое заболевание; с увеличением срока наблюдения частота поздних эффектов возрастает. Другие исследования также демонстрируют широкую распространённость поздних осложнений (>90%) у выживших с 4 стадией заболевания и/или получавших высокодозную терапию с ауто-ТГСК. Кроме того, отмечается повышенный риск социальной дезадаптации и снижения качества жизни.

Изучение характера, частоты и факторов риска развития ОПЭ у пациентов, завершивших лечение по поводу нейробластомы, имеет существенное значение для оптимизации диспансерного наблюдения, разработки мер профилактики поздних осложнений и повышения качества жизни. Всё это определяет актуальность настоящей темы, её теоретическую и практическую значимость, а также обоснованность поставленных цели и задач исследования.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Совместно с научными руководителями автором были определены цели, задачи и методы данного исследования. Автором изучен и проанализирован материал о поздних осложнениях терапии у пациентов с НБЛ. Автором выполнен преаналитический этап работы в виде сбора клинической информации с формированием научной базы данных, проведен анализ полученных результатов. Автор участвовала в апробации результатов исследования на форумах различного уровня и опубликовала основные результаты исследования в рецензируемых научных изданиях (5), в том числе журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России (5).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных научных результатов исследования, посвященного анализу отдаленных поздних эффектов терапии у пациентов с НБЛ, определяется совокупностью методологических подходов, корректностью применения статистических методов и качеством исходного материала. Достоверность полученных результатов также подтверждается публикациями в рецензируемых журналах и докладами на научно-практических конференциях.

Новизна и практическая значимость исследования

Настоящее исследование существенно расширяет представления о спектре и частоте ОПЭ у детей и подростков, перенёвших лечение по поводу

НБЛ, и имеет как научную, так и выраженную практическую значимость. Впервые в Российской Федерации на крупной когорте пациентов проведён детальный анализ структуры, сроков возникновения и кумулятивной вероятности формирования ОПЭ в различных группах риска. Полученные данные позволили выявить широкий диапазон поздних осложнений, особенно характерный для пациентов групп промежуточного и высокого риска, а также установить частоту возникновения вторичных опухолей — как доброкачественных, так и злокачественных.

На основании анкетирования родителей впервые определены факторы, влияющие на социальную адаптацию выживших пациентов, что позволило оценить не только медицинские, но и социальные последствия перенесённой терапии. Созданная проспективная унифицированная база данных формирует основу для длительного наблюдения за данной группой больных и позволяет систематически отслеживать динамику формирования ОПЭ.

Результаты исследования придали возможность определить ключевые предикторы развития поздних осложнений и сформировать индивидуализированные подходы к катамнестическому наблюдению в зависимости от группы риска и объёма проведённого лечения. На этой основе разработан алгоритм долгосрочного мониторинга, диагностики и коррекции ОПЭ, а также план мультидисциплинарных лечебно-реабилитационных мероприятий. Показано, что дети, перенёвшие НБЛ, требуют комплексного медицинского сопровождения, а также специализированной помощи, направленной на улучшение социальной адаптации и качества жизни.

Тем самым проведённая работа не только выявила новые научные данные о частоте встречаемости и факторов риска ОПЭ у пациентов с НБЛ, но и сформировала практическую основу для повышения эффективности катамнестического наблюдения, профилактики осложнений и улучшения долгосрочных исходов у выживших пациентов.

Ценность научной работы соискателя

Заключается в том, что в диссертационной работе на большой выборке пациентов с НБЛ группы низкого, промежуточного и высокого риска представлен спектр ОПЭ с оценкой сроков их возникновения, кумулятивной вероятности развития и факторов, влияющих на формирование медицинских и социальных последствий заболевания. Полученные результаты существенно расширяют представления о поздних эффектах терапии нейробластомы в различных группах риска и позволяют сформировать современную научную базу для дальнейших исследований в области онкологии детского возраста. Выявленные закономерности и предикторы возникновения ОПЭ закладывают фундамент для совершенствования стратегий наблюдения, профилактики осложнений и индивидуализации реабилитационных мероприятий.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, а также получен патент РФ № 2024625234, электронная база данных «Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков». В работах в достаточном объеме отражены результаты проведенного исследования, обсуждаемые на Всероссийских, межрегиональных научно-практических конференциях и симпозиумах.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Случай развития вторичного миелоидного лейкоза у пациента с нейробластомой / Уталиева Д.Т., Калинина И.И., Качанов Д.Ю., Евсеев Д.А., Щербаков А.П. и др. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** — 2020. — С. 105-113

2. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска и использованием химерных антител ch14.18 / Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** — 2020. — С. 173-188
3. Развитие первичного гипотиреоза у пациента с нейробластомой группы высокого риска после проведения ^{131}I - МЙБГ- терапии: описание клинического наблюдения и обзор литературы / Д.Т. Уталиева, С.Б. Бабаханова, Е.Ю. и др. // **Педиатрия. Журнал Им. Г.н. Сперанского.** — 2021. — Т. 100. — Развитие первичного гипотиреоза у пациента с нейробластомой группы высокого риска после проведения ^{131}I - МЙБГ-терапии. — No 3. — С. 258-266.
4. Отдаленные побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы у пациентов с нейробластомой, завершивших специфическую терапию (клинические примеры и обзор литературы) / Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, Д.Ю., Т.В. Шаманская и др. // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** — 2022. — Т. 21. — No 4. — С. 124-133.
5. Вторичные злокачественные опухоли у пациентов после терапии нейробластомы: опыт одного Центра / Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** — 2024. — Т. 23. — No 3. — С. 59-67
6. Патент РФ №2024625234, 14.11.2024. Уталиева Д.Т., Шаманская Т.В. Электронная база данных «Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков».

Результаты работы представлены на научно-практических конференциях: 1-й объединённый Конгресс НОДГО и РОДО, Москва, 23 – 25 ноября 2020, 52-й Международный конгресс общества детских онкологов (SIOP

2020), онлайн, 14 – 17 октября 2021, 2-й объединённый Конгресс НОДГО и РОДО, Москва, 25 – 27 ноября 2021, 53 Международный конгресс общества детских онкологов (SIOP 2021), онлайн, 21 – 23 октября 2021, XVII конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии», Беларусь, Минск, 20 – 21 октября 2022, III Объединённый конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022», Москва, 24 – 26 ноября 2022, Международный конгресс «Advances in Neuroblastoma Research meeting 2023», Амстердам, Нидерланды, 15 – 18 мая 2023, Международный конгресс «16th Congress of Asia continental branch of International Society of Paediatric Oncology (SIOP Asia 2024), Йокогама, Япония, XVIII Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, генная и клеточная терапия, Санкт-Петербург, Россия, 2024, XIX конференции с международным участием «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии», Беларусь, Минск, 6 ноября 2024, Международный конгресс «56th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2024)., Гонолулу, Гавайи, XVIII МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ» г. Минск, Республика Беларусь, 2024, Международный конгресс «17th Congress of Asia continental branch of International Society of Paediatric Oncology (SIOP Asia 2025), Эр-Рияде, Саудовская Аравия.

Специальности, которым соответствует диссертация

Диссертационная работа выполнена по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия. Результаты исследования соответствуют паспорту специальности 3.1.6., а именно: п.1. Осуществление профилактики возникновения злокачественных опухолей на основе изучения факторов внешней и внутренней среды организма; п. 2. Исследования на молекулярном,

клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.); 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; Паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно: п. 1. Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; п. 3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

Диссертация Уталиевой Динары Тиморкановны «Отдаленные побочные эффекты терапии нейробластомы у детей и подростков» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на совместном расширенном заседании экспертной комиссии по «Онкологии, реабилитации, лучевой диагностике и лучевой терапии» и экспертной комиссии по «Гематологии, иммунологии и педиатрии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Националь-

ный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России, при участии сотрудников отделения клинической онкологии и отдела исследования эмбриональных опухолей.

Присутствовало на заседании 20 человек, в т. ч. 8 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 7 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Результаты голосования: «за» 20 чел., «против» нет, «воздержались» нет, протокол № 10 от «02» сентября 2025 г.

Председатель заседания:

Заместитель главного врача по лечебной работе,

профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева»

Минздрава России, д.м.н., доцент

Н.В. Мякова

Подпись Натальи Валериевны Мяковой заверяю,

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева»

Минздрава России, д.м.н., доцент



Д.С. Блинов