

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Белогуровой Маргариты Борисовны на автореферат диссертационной работы Дьяконовой Юлии Юрьевны «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям : 3.1.28 –Гематология и переливание крови, 3.1.21 – Педиатрия.

Диссертационная работа Дьяконовой Юлии Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвящена актуальной теме в детской онкологии – лечению пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – самой частой злокачественной опухолью детского возраста, а именно – лечению рецидивов. Данное научное исследование в полной мере освещает проблему лечения рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей. До последнего времени, лечение рецидивов ОЛЛ в РФ проводилось по-разному, успех терапии напрямую зависел от мощности и возможностей клиник, где находился пациент, долгое время результаты терапии оставались на очень низком уровне, бессобытийная выживаемость не превышала 20%. Следует отметить, что в России лечения рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей осуществлялось по оригинальному европейскому противорецидивному протоколу VFM, собственный протокол отсутствовал, учет и регистрация больных не проводились. В 2013 году автором совместно с коллегами (профессор Карачунский А.И. , д.м.н Мякова Н.В.) была разработана новая концепция лечения детей с рецидивами острого лимфобластного лейкоза, в основе которой, с одной стороны, лежит клинический опыт группы VFM, возглавляемой на протяжении многих лет профессор Гюнтер Хенце (Германия) , с другой стороны, были внедрены новые антилейкемические препараты. Таким образом, был разработан абсолютно новый протокол ALLREZ-MB 2014 по лечению рецидивов ОЛЛ у детей. Научная новизна данного исследования заключается в том, что в данном противорецидивном протоколе были использованы в комбинации с другими химиопрепаратами (дексаметазон, онкаспар,) протеасомный ингибитор Бортезомиб, антинуклеозидный аналог следующего поколения Клофарабин ,

пролекарство аналога дезоксигуанозина Неларабин (для Т-иммуновариантов ОЛЛ), а также такие более часто используемые препараты как Навельбин (винорельбин), идарубицин, флюдарабин. Основной идеей применения этих препаратов являлась оптимизация терапии пациентов с рецидивом ОЛЛ группы высокого риска с целью достижения приемлемого уровня МОБ (минимальная остаточная болезнь) перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), улучшения качества и продолжительности ремиссии после ТГСК и минимально-возможной токсичности. Важно, что данное исследование является мультицентровым – ряд клиник России и Беларуси дали согласие на участие в данном исследовании с учетом их возможностей. Клиники – участницы получали ряд преимуществ, таких как возможность референсной диагностики, возможность быстрой организации ТГСК тем пациентам, которым она необходима. Таким образом, практическая значимость данного исследования не вызывает никаких сомнений. В диссертационной работе представлены основные задачи данного протокола, а именно, анализ факторов риска рецидивов ОЛЛ, разработка новых дифференцированных подходов к терапии в зависимости от групп риска, внедрение новых элементов терапии с включением таких инновационных препаратов как бортезомиб, неларабин, клофарабин, флюдарабин, идарубицин, обеспечивающих высокий уровень достижения повторных ремиссий, с последующей аллогенной ТГСК в кратчайшие сроки.

Таким образом, диссертационная работа посвящена решению проблемы лечения детей с рецидивами ОЛЛ и актуальность абсолютно очевидна для современной онкогематологии. Однозначно необходимо продолжение работы в этой области, направленной на разработку дальнейших подходов к терапии данной патологии.

В диссертационной работе отражены основные результаты применения разработанного протокола ALLREZ-MB 2014. В протокол ALLREZ-MB 2014 было включено 152 пациента. Результаты терапии приведены в таблице, отражающей основные параметры: частоту достижения повторных ремиссий, смерти в индукции, резистентности к терапии, повторных рецидивов в зависимости от группы риска. Для пациентов с В-иммуновариантом ОЛЛ и крайне неблагоприятным прогнозом (суперранние по срокам возникновения рецидивы) выделена

специальная группа риска S5. Представлены графики бессобытийной выживаемости, вероятности развития рецидива и смерти всех пациентов, а также графики выживаемости больных с рецидивами В-ОЛЛ и Т-клеточных ОЛЛ различных групп риска. В представленной работе есть раздел, посвященный ТГСК, представлены результаты в виде графиков выживаемости в зависимости от вида донора проведенной ТГСК (гаплоидентичная, родственная, неродственная) и по группам риска. Проведен подробный анализ полученных результатов. Решение поставленных задач осуществлялось автором с помощью использования современных клинических, лабораторных и статистических методов. Результаты данного исследования внедрены в лечебную работу отделений ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и межрегиональных и региональных центров и отделений гематологии/онкологии России, а также в РНПЦ ДОГИ Республики Беларусь.

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, которые входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций, которые в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертации. Результаты диссертационного исследования достаточно представлены на конференциях международного и регионального уровней, внедрены в практическое здравоохранение, кроме того, сделанные автором выводы являются основанием для дальнейшего совершенствования противорецидивной терапии у детей с ОЛЛ. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Принципиальных замечаний нет.

Таким образом, диссертационное исследование Дьяконовой Юлии Юрьевны «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям : 3.1.28 – Гематология и переливание крови, 3.1.21 – Педиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной научно-практической задачи в детской онкогематологии – усовершенствование терапии пациентов с рецидивами ОЛЛ, и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. N 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Дьяконова Юлия Юрьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Врач детский гематолог, онколог
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением химиотерапии
(противоопухолевой лекарственной
терапии) и комбинированного лечения
опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-
Петербургский клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)» Минздрава России

Белогурова Маргарита Борисовна

Почтовый адрес места работы: 197758, Санкт-Петербург,
посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.
Сайт учреждения: <http://oncocentre.ru/>
Телефон рабочий: +7(812) 573-91-60
Телефон личный: +7(921)931-69-05
E-mail личный: deton.hospital31@inbox.ru

Подпись д.м.н., проф.
Белогуровой Маргариты Борисовны заверяю:

Начальник отдела кадров



Игнатова Е.А.

«14» марта 2023 г.