

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **Литвинова Дмитрия Витальевича** на тему: «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови и 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Острый лимфобластный лейкоз у детей – наиболее часто встречающееся злокачественное заболевание, в лечении которого за последние 50 лет достигнут впечатляющий прогресс в понимании биологии развития, совершенствовании диагностики и результатах лечения. Проводимые во всем мире мультицентровые исследования позволили установить неблагоприятные факторы и определить группы риска больных по развитию рецидива и проводить адаптированную и персонализированную терапию заболевания многим пациентам. В частности, на основании комбинации инициальных генетических факторов и характеристик ответа на инициальное лечение, выделена группа больных высокого риска неудачи терапии, которым необходима интенсификация лечения с использованием высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на это, результаты терапии детей группы высокого риска все еще далеки до желаемых, составляя от 50% до 80% в различных подгруппах. Помимо сложности достижения и поддержания ремиссии, у таких больных актуальной является проблема токсичности проводимой терапии с высокой частотой летальности в ходе индукции ремиссии и ее поддержания. В некоторых когортах больных группы высокого риска, такая летальность, обусловленная терапией, может быть сопоставимой с частотой рецидивов, что требует оптимизации терапевтических стратегий. Диссертационная работа Литвинова Дмитрия Витальевича посвящена анализу результатов терапии детей группы высокого риска с острым лимфобластным лейкозом от 1 до 18 лет, получавших терапию по протоколам МБ-2002 и МБ-2008. Актуальность исследования также продиктована крайней немногочисленностью сообщений по данной теме в медицинской литературе, содержащих подробный анализ этой подгруппы больных. Сформулированные цель и задачи исследования актуальны и адекватны. На основании достаточного по объему данных двух последовательных мультицентровых исследований автором был проведен глубокий анализ первичных клинико-лабораторных характеристик пациентов, проанализированы частотные характеристики ответов на терапию и показатели выживаемости как в целом по группе высокого риска, так и по подгруппам, ее составляющим. Полученные доказательные

результаты позволили сформулировать выводы и практические рекомендации, необходимые и актуальные для использования в отечественной клинической практике врачей детских гематологов-онкологов.

Автором впервые продемонстрирована большая эффективность лечебного протокола МБ-2008 над протоколом МБ-2002 в отдельных когортах больных группы высокого риска. Определены основные элементы терапии, которые позволили увеличить эффективность терапии (использование более интенсивных блоков полихимиотерапии, ПЭГ-аспарагиназы в индукции, проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии). Крайне важными стали полученные данные сравнительного анализа результатов терапии четырех последовательных стратегий терапии пациентов с острым лимфобластным лейкозом с транслокацией t(9;22), показавшие достоверное преимущество с точки зрения увеличения общей и бессобытийной выживаемости и снижения летальности, схемы терапии на основе постоянного приема ингибитора тирозинкиназ иматиниба с заменой интенсивных высокодозных блоков химиотерапии на длительное применение L-аспарагиназы в дизайне трех 6-недельных консолидирующих курсов.

Большой научный и практический интерес представляет также проведенный анализ уникального исследования эффективности интенсификации химиотерапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом из В-клеток-предшественников, имевших инициальную большую массу опухоли (лейкоцитоз  $100 \times 10^9/\text{л}$  и более), проведенной в ходе протокола МБ-2008. Результаты терапии у таких больных сравнивались с менее интенсивным лечением, проведенным в ходе протокола МБ-2002. Несмотря на ожидание улучшения общей и бессобытийной выживаемости, а также снижения кумулятивного риска рецидивов на фоне более интенсивного лечения, оказалось, что такая стратегия в рамках мультицентрового исследования не показала преимущества и сопровождалась увеличением токсичности терапии. Показано, что данная подгруппа больных, несомненно, нуждается в улучшении результатов, однако это необходимо осуществлять другими способами, например, с использованием современных препаратов иммунотерапии. В ходе данного анализа также было показано, что результаты лечения зависят от клиники лечения – более крупные центры, имеющие больший набор компетенций и возможность скорейшей организации трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, демонстрируют лучшие результаты терапии. Данный факт позволил рекомендовать организацию маршрутизации больных с ОЛЛ группы высокого риска в такие центры.

Достоверность полученных результатов и сделанных выводов обеспечена использованием в качестве источника данных реляционной базы данных

исследовательской группы «Москва-Берлин» с перспективной регистрацией больных и регулярным активным заполнением событий, а также использованием современных статистических методов анализа данных. Результаты работы неоднократно докладывались на российских и международных конференциях и опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.


Автореферат диссертационной работы хорошо структурирован, все положения работы адекватно отражены. Замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови и 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Заведующий отделением трансплантации костного мозга

РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Д.м.н., (тел.: +7(903) 533-44-85, e-mail: [skorobog.e@mail.ru](mailto:skorobog.e@mail.ru))  Скоробогатова Е.В.

Подпись д.м.н. Скоробогатовой Елены Владимировны заверяю:

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

Комарова И.Н.

«12» октября 2021



Сведения об организации:

Российская детская клиническая больница – филиал федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Россия, 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, Телефон: +7 (495) 936-92-51, эл.почта: [clinika@rdkb.ru](mailto:clinika@rdkb.ru), сайт: <https://rdkb.ru>