

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Кафедра внутренних болезней	Отзыв
		Редакция: 1 Страница 1 из 4

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Троицкой Веры Витальевны
«Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

Работа посвящена актуальной теме - лечение беременных женщин с острым промиелоцитарным лейкозом. При проведении полноценной ХТ во время беременности стало возможным достигать ремиссий у женщин и обеспечивать возможность рождения ребенка. Однако до настоящего времени не существует единых подходов к ведению беременности у женщин с острыми лейкозами, как и не существует единой схемы цитостатической терапии и профилактики осложнений у этой категории пациенток.

Определена цель исследования - разработка риск-адаптированной стратегии лечения пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом и беременных женщин с острыми лейкозами. Четко определены 6 задач исследования.

Научной новизной работы является разработка оригинальной риск-адаптированной программы терапии пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом на основе триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты. Впервые доказана возможность включения беременных женщин в проспективные клинические исследования по эффективности терапии острых лимфобластных лейкозов, при этом впервые выполненный мониторинг минимальной остаточной болезни у беременных продемонстрировал сопоставимые результаты с таковыми у небеременных женщин с ОЛЛ.

Исследование носило проспективный характер и состояло из двух разделов. В исследование были включены 478 пациентов. Первый раздел был посвящен разработке стратегии лечения пациентов с ОПЛ. Второй раздел касался разработки стратегии лечения острых лейкозов у беременных женщин. Поэтапный, последовательный подход позволил выполнить в этой работе сравнительный анализ двух концепций терапии пациентов с ОПЛ – химиотерапевтической (1-й этап – 2007–2015 гг.) и нехимиотерапевтической (2-й этап – 2016–2021 гг.).

На основании полученных результатов автор делает вывод об одинаковой эффективности терапии по программе «АТО + АТРА» с минимальным цитостатическим воздействием в сравнении с химиотерапевтическими программами у пациентов из группы высокого риска и улучшение показателей эффективности при использовании данного подхода у пациентов из группы низкого риска. Нехимиотерапевтический подход к лечению пациентов с ОПЛ по программе «АТО + АТРА» обладал значимо меньшей гематологической токсичностью в сравнении с ХТ.

По результатам проведенного исследования автор показывает, что терапия по разработанному протоколу «АТО + АТРА» не уступает по своей



эффективности аналогичным зарубежным программам и позволяет достигать высоких показателей у пациентов с ОПЛ как из группы низкого, так и высокого риска. Токсичность этой терапии значимо меньше в сравнении с химиотерапевтическими программами лечения ОПЛ. Основной проблемой, явившейся причиной неудач терапии, была РЛ у пациентов из группы высокого риска. Выполненное исследование четко продемонстрировало, когда и у каких пациентов с ОПЛ целесообразно использовать ХТ или нехимиотерапевтический подход. У пациентов из группы высокого риска эффективность обеих программ одинакова. У пациентов из группы низкого риска протокол «АТО + АТРА» наиболее предпочтителен. Только в одном случае можно однозначно рекомендовать использование в индукции химиотерапевтического протокола – это лечение беременных женщин с ОПЛ.

С 1998 по 2020 год в исследование были включены 15 беременных женщин с ОПЛ. В ходе исследований было показано, что при условии соблюдения программы лечения, показатели выживаемости у женщин, которым диагноз ОПЛ установлен во время беременности, значимо не отличаются от небеременных женщин. Результаты, полученные пусть и на достаточно небольшой группе пациенток, свидетельствуют о том, что при беременности можно и необходимо выполнять полноценную индукционную программу лечения ОПЛ, эффективность которой не уступает таковой у пациентов с ОПЛ в целом.

В исследование было включено 50 пациенток с ОМЛ. При сравнении исходных клинико-лабораторных характеристик у беременных женщин в сравнении с небеременными по большинству параметров, по соотношению распределения пациенток на группы прогноза ОМЛ по ELN (Döhner et al., 2017), а также по наличию инфекционных и геморрагических осложнений, статистически в дебюте ОМЛ достоверных отличий не получено и, соответственно, не выявлено влияние факта беременности на момент диагностики ОМЛ на инициальные характеристики заболевания. В результате проведенного исследования и анализа данных автор приходит к заключению, что факт беременности на момент диагностики ОМЛ не оказывал влияние на выполняемость и эффективность индукционного этапа терапии ОМЛ. При сравнении долгосрочных результатов терапии в группе беременных женщин, которым ХТ выполняли после родоразрешения, и в группе женщин, которым выполняли ХТ на фоне беременности, не выявлено статистически достоверных отличий в ОВ ($p = 0,74$).

После 2015 года всем пациенткам, у которых ОМЛ был диагностирован во время беременности, и достигшим ремиссии, было рекомендовано выполнение алло-ТГСК. Установлено, что хотя беременность является фактором неблагоприятного прогноза безрецидивного течения ОМЛ, выполнение алло-ТГСК в первой ПР позволяет нивелировать этот негативный фактор.

С 1995 по 2021 год в исследование были включены 37 женщин, у 1 из них во время беременности был констатирован поздний рецидив заболевания и у 36



на различных сроках гестации диагноз ОЛЛ был установлен впервые. Исследование по изучению особенностей лечения ОЛЛ у беременных женщин было выполнено в два этапа. На первом этапе в 1995–2008 гг. беременных женщин ($n = 13$) с ОЛЛ не включали в многоцентровые исследования, но лечение их осуществляли в соответствии с протоколами терапии ОЛЛ, использовавшимися на тот момент.

На втором этапе было запланировано исследование с низкодозным химиотерапевтическим воздействием «ОЛЛ-2009», и в дальнейшем «ОЛЛ-2016». По результатам исследования было показано, что факт беременности не оказывал влияние на биологию и исходные характеристики заболевания, за исключением частоты встречаемости MLL-лейкемии, а также не повлиял на результаты индукции ремиссии ОЛЛ при лечении по протоколам «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016» и отдаленные результаты терапии ОЛЛ.

В работе автором проведен большой объем работы и подробный анализ особенностей течения острого лейкоза во время беременности, анализ исходов беременности, родоразрешение и лечение пациенток с острыми лейкозами в послеродовом периоде, а также характеристика новорожденных, у матерей у которых острый лейкоз был диагностирован на различных сроках гестации.

Основные положения, промежуточные и окончательные результаты, выводы диссертации были обсуждены и доложены на международных конгрессах ЕНА, ASH, на многочисленных симпозиумах и конференциях в России и странах СНГ (Казахстан, Узбекистан).

Выводы работы логичны, отвечают поставленным задачам исследования, даны важные практические рекомендации, которые могут быть применены в практическом здравоохранении.

Автореферат диссертации удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Содержание работы полностью соответствует заявленной специальности. Как следует из автореферата, материалы рассматриваемой диссертации нашли отражение в 55 научных работах автора.

Автореферат даёт представление, что Троицкая В.В. провела серьезное, объемное, актуальное научное исследование, выполненное на высоком профессиональном уровне и заслуживает присвоения учёной степени доктора медицинских наук.

**Профессор кафедры внутренних болезней
НАО «Казахский Национальный медицинский
университет имени С.Д. Асфендиярова»
Д.м.н. Рамазанова Р.М.**

