

## Отзыв

на автореферат диссертационной работы 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.

Острые лейкозы представляют собой угрожающие жизни заболевания, которые без своевременного начала лечения приводят к летальному исходу, поэтому терапия острых лейкозов относится к медицине «критических решений» и требует комплексного подхода мультидисциплинарной команды специалистов. Различные варианты острых лейкозов определяют многообразие клинических проявлений, терапевтических подходов, а также долгосрочный прогноз.

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) является тем вариантом острых лейкозов, при котором любая отсрочка начала лечения может стоить пациенту жизни. Успехи онкогематологии, достигнутые в последние десятилетия, позволили полностью излечивать или же достигать длительных стойких ремиссий при многих ранее неизлечимых заболеваниях системы крови и одними из наиболее значимых и ярких прорывов в терапии острых лейкозов являются успехи в лечении ОПЛ. В 1985 г. внедрение в практику терапии полностью транс-ретиноевой кислотой (All-trans Retinoic Acid, ATRA), индуцирующей дифференцировку опухолевых промиелоцитов в зрелые гранулоциты, открыло новую страницу в истории терапии ОПЛ (Huang M. et al., 1987; Huang M. et al., 1988). Этот препарат совершил революцию в лечении ОПЛ, став первым «таргетным» препаратом в гематологии, позволившим достигать ремиссий без использования цитостатических средств.

Другой неотложной ситуацией, требующей принятия непростых и подчас urgentных решений как с медицинской, так и с этической точки зрения, является ведение беременных женщин, у которых был диагностирован острый лейкоз. Острый лейкоз у беременной женщины – это драматическое событие, которое ставит сложные задачи как перед самой пациенткой, так и перед ее семьей, и перед командой врачей.

Однако до настоящего времени не существует единых подходов к ведению беременности у женщин с острыми лейкозами, как и не существует единой схемы цитостатической терапии для этой категории пациенток.

В диссертационной работе автором разработана стратегия нехимиотерапевтического риск-адаптированного лечения острого промиелоцитарного лейкоза, основанного на сочетании полностью транс-ретиноевой кислоты и триоксида мышьяка, и оценить ее эффективность и безопасность в рамках проспективных клинических исследований. Сопоставлены эффективность и безопасность нехимиотерапевтического лечения острого промиелоцитарного лейкоза

с классическими химиотерапевтическими программами и определены показания к оптимальному использованию этих подходов. Важно отметить, что стратегия лечения беременных женщин с острыми лейкозами, основанную на концепции «спасения двух жизней». Представлен алгоритм принятия решений при диагностике острого лейкоза во время беременности, оценка возможности включения беременных с острыми лейкозами в клинические исследования и полноту реализации протокола терапии.

Важным является характеристика течения и биологические особенности острых лейкозов, диагностированных во время беременности, и сравнение с таковыми у женщин детородного возраста, включенных в проведенные клинические исследования, а также оценка результатов программного лечения у женщин с острыми лейкозами в зависимости от беременности на момент их диагностики, характеристики новорожденных у пациенток с острыми лейкозами в зависимости от проведения химиотерапии у матери.

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. Оценены характеристики новорожденных в зависимости от проведения химиотерапии у матери с различными вариантами острых лейкозов.

Диссертационное исследование состояло из двух разделов. В исследование были включены 478 пациентов.

Первый раздел был посвящен разработке стратегии лечения пациентов с ОПЛ. В этот раздел были включены пациенты с впервые 8 диагностированным ОПЛ, которым была проведена терапия: с 2009 по 2015 год в рамках проспективных многоцентровых исследований по программам «AIDA/mAIDA» ( $n = 50$ ) и с 2016 по 2021 год в рамках проспективного одноцентрового исследования по разработанному протоколу «Риск-адаптированная программа терапии больных ОПЛ («АТО + АТРА») с обязательным молекулярным мониторингом» ( $n = 79$ ). По результатам анализа эффективности и токсичности различных подходов к терапии, разработана стратегия терапии пациентов разных групп риска ОПЛ.

Второй раздел касался разработки стратегии лечения острых лейкозов у беременных женщин. В этот раздел исследование с 1990 по 2021 год были включены 102 беременные женщины, из них 98 – с впервые диагностированным острым лейкозом, и у 4 пациенток во время беременности был констатирован рецидив острого лейкоза.

Были проанализированы инициальные клинико-лабораторные показатели у беременных женщин с различными вариантами острых лейкозов и оценена эффективность терапии острых лейкозов, диагностированных во время беременности. Охарактеризованы особенности течения беременности при терапии острых лейкозов.

Исследование было выполнено в клинических подразделениях и лабораториях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и гематологических отделениях регионов Российской Федерации.

Важным подходом в принятии решения в реальной клинической практике является терапия выбора для пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом из группы низкого риска является программа «ATO + ATRA», обеспечивающая 100 % 3-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению с 91 %, при терапии по протоколам «AIDA/mAIDA». Пациентам с острым промиелоцитарным лейкозом из группы высокого риска с одинаковой эффективностью могут применяться как программа «ATO + ATRA», так и химиотерапия. Химиотерапия – единственный вариант лечения острого промиелоцитарного лейкоза во время беременности.

Что касается беременных женщин с острыми лимфобластными лейкозами могут быть включены в проспективные клинические исследования, терапии острых лимфобластных лейкозов, которая обладает эффективностью, сопоставимой с результатами у небеременных женщин.

Беременность у пациенток с острыми миелоидными лейкозами является значимым фактором риска развития рецидива при условии невыполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии, поэтому при определении показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток беременность на момент диагностики острого миелоидного лейкоза должна быть отнесена к ключевым критериям отбора на трансплантацию независимо от группы риска по ELN. Разработанная стратегия лечения беременных пациенток с острыми лейкозами позволила в 88 % случаев родить живого здорового ребенка.

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью выборки, адекватным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы и подтверждаются фактическим материалом.

Автореферат выполнен в соответствии с общепринятыми требованиями Высшей аттестационной комиссии, полностью отражает основные положения диссертации и содержит необходимый для понимания работы иллюстративный материал. Замечаний к автореферату нет.

Всего по теме диссертации опубликовано 55 научных работ, в том числе 30 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, из них 30 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

### **Заключение**

Автореферат диссертационной работы Троицкой Веры Витальевны на тему: «Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин» по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, соответствующих научно-практическим

задачам, анализу и сравнительным оценкам проведенных исследований, высокой практической значимости полученных результатов. Представленная работа соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (с изменениями и дополнениями, в редакции от 18 марта 2023 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Троицкая Вера Витальевна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28.- Гематология и переливание крови.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор, академик РАН, Председатель президиума Московского общества акушеров-гинекологов, Генеральный директор Группы компаний "Мать и Дитя".

«25» августа 2023 г.

Курцер Марк Аркадьевич

Подпись академика РАН Курцера М.А. «заверяю»

Начальник отдела кадров Клинического госпиталя «Лапино» Группы компаний «Мать и дитя» (ООО «ХАВЕН»)

«25» августа 2023 г.



Белик Ирина Владимировна