

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии, заместителя директора по трансплантологии клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)

**Зубаровской Людмилы Степановны**

на диссертационную работу Троицкой Веры Витальевны «Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме терапии острых лейкозов (ОЛ) – разработке важнейшего стратегического направления лечения пациентов с редкими жизнеугрожающими вариантами заболевания: острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) и ОЛ у беременных женщин.

В виду сложности проблемы, связанной с лечением острых лейкозов у женщины, вынашивающей ребенка, где речь идет о сохранении двух жизней, разработка научно обоснованных протоколов представляется чрезвычайно актуальной, особенно, с учетом внедрения новых современных препаратов. Среди всех острых лейкозов особое место занимает острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) ввиду необходимости незамедлительной постановки диагноза и

как можно раннего начала терапии. Следовательно, разработка современных риск-адаптированных программ терапии ОПЛ, учитывающих биологические особенности течения заболевания у беременных женщин, ведущих к снижению показателей ранней летальности, быстрого достижения ремиссии заболевания, рождению ребенка и улучшению качества жизни пациентов, является актуальной проблемой.

К существующим проблемам необходимо отнести следующие – до настоящего времени отсутствует четко структурированная информация о влиянии беременности на течение разных вариантов острого лейкоза, влиянии терапии острого лейкоза на течение и исходы беременности. Также на сегодняшний день не существует единых подходов к ведению беременности с целью сохранения у женщин с острыми лейкозами, не существует определенно эффективной схемы цитостатической терапии основанной на анализе предшествующих результатов для данной категории пациенток. Разработка подходов к терапии беременных женщин с острыми лейкозами, оценка эффективности и безопасности курсовой программной терапии на разных этапах лечения с учетом сроков беременности, включая определение показаний к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также рождение здорового ребенка является несомненно актуальной проблемой.

Таким образом, диссертационная работа Троицкой В.В., посвященная разработке стратегии риск-адаптированной терапии ОПЛ и ОЛ у беременных женщин, выполненная на объеме собственных данных, несомненно, восполняет существующие пробелы и является чрезвычайно актуальной.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Данное научно-практическое исследование выполнено в соответствии с выбранной целью и сформулированными задачами. В исследование включено достаточное по объему количество пациентов – 478, среди которых 129 пациентов с ОПЛ, 102 беременные женщины с ОЛ (15 –ОПЛ, 50-ОМЛ, ОЛЛ-

37), с долгосрочным наблюдением и мониторингом клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований, выполненных в соответствии с современными протоколами и алгоритмами диагностики, а также оценкой эффективности их лечения. Все полученные результаты диссертационного исследования были строго обобщены, систематизированы с научной точки зрения и проанализированы с применением современных методов статистического математического анализа с использованием как общепринятых методов, так и специальных методик. Для представления результатов в достаточном количестве использован иллюстративный материал в виде таблиц, рисунков и графиков, схем и алгоритмов, актуально дополняющих текстовую информацию. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и отражают содержание диссертационной работы. Все научные положения диссертации аргументированы, статистически подтверждены, корректно оформлены, выводы логично вытекают из результатов исследования, соответствуют цели и задачам работы, являются доказательными.

**Достоверность и новизна результатов научных положений,  
сформулированных в диссертации**

Полученные автором результаты диссертационного исследования полностью соответствуют основным принципам доказательной и персонализированной медицины. Впервые в РФ разработана оригинальная программа терапии пациентов ОПЛ на основе нехимиотерапевтического дифференцирующего сочетанного воздействия лекарственных препаратов (АТО+АТРА) с оценкой эффективности на основе собственных данных. Соискателем доказана высокая эффективность предложенной программы с более благоприятным профилем токсичности в сравнении с химиотерапевтическими программами терапии, позволяющая улучшить качество жизни пациентов. В качестве независимых факторов риска при терапии ОПЛ по разработанной программе были выделены наличие лейкоцитоза, в связи с чем с целью снижения показателя ранней летальности автор убедительно

показала возможность коррекции программы терапии у пациентов из группы высокого риска с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания, а также совершенствование сопроводительной терапии у пациентов с тяжелыми геморрагическими и инфекционными осложнениями.

Впервые разработана тактика ведения беременных женщин с различными вариантами ОЛ с учетом срока беременности. Определена прогностическая значимость факта беременности, как фактора прогноза высокого риска, для результатов терапии ОЛ, так и влияние ОЛ на течение беременности и ее исходы. Показано, что для данной категории пациентов с ОЛ выполнение алло-ТГСК в первой ремиссии является определяющим для долгосрочной выживаемости. Впервые автором описаны и систематизированы данные по клинико-биологическим, молекулярно-генетическим особенностям разных форм ОЛ, диагностированных во время беременности. Результаты исследования подтвердили возможность проведения полноценной терапии ОЛ в период беременности, а также включение беременных женщин в проспективные многоцентровые исследования по лечению ОЛ. Выполнена оценка характеристик детей, рожденных от матерей с ОЛ с учетом проводимой им терапии в период беременности и гестационного возраста.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждается отсутствием аналогичных исследований в мировой литературе. Все разделы работ выполнены впервые, разработка рабочих гипотез уникальная, сбор материала осуществлялся соискателем непрерывно в процессе последовательного проведения многоцентровых клинических исследований.

Объем и репрезентативность собранного клинического материала с длительным периодом наблюдения и мониторингом данных позволило получить автору обоснованные результаты и сформулировать на их основе достоверные и значимые выводы и практические рекомендации.

### **Ценность для науки и практики**

Научно-практическая ценность и уникальность диссертационной работы

Троицкой В.В. определяется необходимостью постоянного совершенствования результатов лечения пациентов с различными вариантами ОЛ путем разработки и создания новых эффективных протоколов и алгоритмов терапии основного заболевания на фоне коморбидных состояний, беременности, осложнений, развивая и расширяя новые, в том числе поисковые направления научно-исследовательской деятельности, включая современные высокотехнологичные трансплантационные технологии. Впервые разработанная в РФ риск-адаптированная пациент-ориентированная стратегия лечения urgentных форм ОЛ прошла апробацию, в том числе в рамках, проводимых коллективом НМИЦ гематологии проспективных научно-клинических исследований российской группы по лечению ОЛ в РФ. Успешно сформированная база данных пациентов, анализ результатов исследования позволило использовать полученные результаты в других гематологических центрах РФ. Применение разработанной автором программы «ATO+ATRA» для нехимиотерапевтического лечения ОПЛ позволяет достигать высоких показателей безрецидивной выживаемости у пациентов низкого и высокого риска. В качестве независимых факторов прогноза развития тяжелого осложнения течения ОПЛ – дифференцировочного синдрома, зачастую требующего реанимационной поддержки, наряду со значением количества лейкоцитов более 10 тысяч в 1 мкл периферической крови в любой день индукционного курса, впервые показано значение повышенного индекса массы тела более 30 у больных старше 50 лет.

Впервые диссертантом представлены разработанные алгоритмы совместной деятельности мультидисциплинарной команды специалистов по оказанию специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи у беременных женщин на фоне принятия тактических решений по прерыванию либо сохранению беременности, выбору способа родоразрешения, ведению этих пациенток в послеродовом периоде. В диссертационной работе доказана высокая противоопухолевая эффективность предлагаемых программ терапии. Направленная на «спасение двух жизней» стратегия лечения всех вариантов ОЛ у беременных женщин позволила достичь результатов лечения, не

отличающихся от общей популяции и сохранить жизнь практически всех новорожденных детей, родившихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и других федеральных и специализированных клиниках города Москвы. Доказано, что проведение цитостатической терапии после формирования основных органов плода и плаценты – во II и III триместрах беременности безопасно, риск развития пороков плода (1,3–3,0%) не превышает таковой в общей популяции (3,1%).

Впервые факт беременности на момент диагностики ОМЛ выделен как фактор неблагоприятного прогноза для данного заболевания и выдвинуто убедительное предположение о возможности улучшения долгосрочных прогнозных результатов, применяя своевременные трансплантационные этапы при получении первой полной ремиссии заболевания.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертации опубликовано 55 работ, в том числе 30 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Результаты исследования были представлены на различных российских и международных конференциях и Конгрессах гематологов России.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, 5 основных глав - обзора литературы, обоснования методических подходов по формированию дизайна исследования, материалов – выборки пациентов, методов, глав результатов исследования с обсуждением полученных данных, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и условных обозначений, списка литературы, иллюстративного материала и

ряда приложений.

Диссертация изложена на 305 страницах машинописного текста, содержит 55 таблиц и 31 рисунок. Список литературы состоит из 573 источников, из которых 42 - отечественных и 531 - зарубежных.

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, включая выполнение пациентам современных лабораторных и инструментальных методов исследований для прецизионной верификации первичного диагноза, описанных состояний, коморбидности, осложнений, синдромов, так и отдельные специфические лабораторные методы, тесты, методики. Примененные методы статистического анализа, обработки данных, сбора материала исключают возможность сомнений в полученных результатах, сформулированных в виде доказательных выводов.

Во введении автор указывает на актуальность необходимости создания риск-адаптированной стратегии терапии ОПЛ и беременных женщин с ОЛ. Также формулирует цель и задачи исследования, обозначает научную новизну и теоретическую и практическую значимость работы. Представляет методологию и методы диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту с описанием степени достоверности и апробацию результатов исследования.

В обзоре литературы автор описывает историю вопроса лечения ОПЛ и характеризует все его этапы. Подробно представляет проблемы, с которыми сталкивается гематолог при лечении этого заболевания и характеризует современные направления нехимиотерапевтической стратегии терапии ОПЛ. Анализирует проблему ранней летальности при ОПЛ, как основную причину неудач в лечении заболевания, приводя пути ее решения. Большой интерес представляет раздел, посвященный лечению ОЛ, диагностированных у беременных женщин, где автор подробно представил современное состояние вопроса и тактику ведения пациенток в разных триместрах беременности, особенности родоразрешения и наблюдения на послеродовом этапе. Автор использует в качестве описаний данные, собранные из обширного числа литературных источников, посвященных весьма редкой, уникальной тематике

по диагностике и лечению ОЛ на фоне беременности. В обзоре особое внимание уделено тератогенному эффекту различных вариантов лечения ОЛ беременных женщин. Данная глава написана с большим интересом к историческим подходам раскрытия научной проблемы и путей ее решения.

В главе «Материалы и методы» автором охарактеризован алгоритм и схема исследования с представлением групп пациентов на ретроспективном и проспективном этапах исследования, описаны методы клинических и лабораторных исследований, использованные в работе. Также представлены методы статистической обработки данных, которые базируются как на классических методиках статистического математического анализа, так и современных специализированных подходах, что, несомненно, отражает высокий методический уровень данной работы.

В трех главах «Результаты исследования и их обсуждение» автор последовательно представляет результаты в соответствии с разделами работы и дизайном исследования, а также подробно обсуждает и сравнивает их с данными литературы, в том числе с применением выполненного в рамках научной работы, мета-анализа литературных источников – глава 3 посвящена представлению результатов лечения ОПЛ и их обсуждения, в том числе сравнению протоколов лечения ОПЛ «ATO-ATRA» и «AIDA/mAIDA», глава 4 – посвящена лечению острых лейкозов у беременных женщин, глава 5 – представлены результаты по разработке стратегии лечения и исходов острых лейкозов у беременных женщин, включая дебюты заболевания, ведения родов, состояние новорожденных детей.

Представляют интерес результаты терапии пациентов с ОПЛ по разработанной автором оригинальной малотоксичной программе, позволяющей проведение лечения этих крайне тяжелых и ургентных пациентов без использования химиотерапии, причем эффективность такого подхода не уступает, а подчас и превосходит цитостатическую терапию. Результаты терапии несомненно должны тиражироваться в региональных отделениях гематологии, тем более что автором показана возможность ведения этих

пациентов после достижения ремиссии вне круглосуточного стационара.

Уникальным является раздел, посвященный диагностике и лечению ОЛ у беременных женщин. Полученные результаты позволили охарактеризовать биологические особенности различных вариантов ОЛ, развившихся во время беременности. Выявить влияние беременности на течение и результаты терапии ОЛ. Так, при ОМЛ показано, что диагностика заболевания у беременной женщины негативно влияет на безрецидивную выживаемость. Поэтому автором предложено выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток после достижения ремиссии вне зависимости от всех остальных факторов прогноза.

Автор продемонстрировал на примере беременных женщин с ОПЛ значимость соблюдения протокола лечения, отметил интересный факт многочисленных отказов женщин от терапии на этапе поддерживающего лечения.

Решение исследовательской группы по лечению ОЛ о включении беременных женщин в проспективные многоцентровые исследования по терапии ОЛЛ, выполняемые исследователями, явилось новаторским как для нашей страны, так и в мире.

Автор также продемонстрировал отсутствие значимого влияния проведения химиотерапии во II и III триместрах беременности на состояние новорожденных и высокую вероятность рождения живого ребенка.

Глава «Заключение» полностью отражает содержание диссертации и основные результаты диссертационной работы. Сформулированные автором выводы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы. Практические рекомендации представляют большой интерес для современной медицины.

Таким образом, настоящая диссертационная работа является законченным полноценным научным трудом, заслуживающим высокой оценки, демонстрирующая современный методический уровень и значимость полученных результатов. Работа оформлена с соблюдением всех требований к

научным квалификационным работам на соискание ученой степени доктора наук.

Автореферат диссертационной работы Троицкой В.В. оформлен в соответствии с действующими требованиями, полностью отражает результаты исследования автора и содержит достаточный для понимания результатов исследования иллюстративный материал. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертационная работа Троицкой Веры Витальевны на тему: «Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острого лейкоза у беременных женщин», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором многочисленных исследований разработаны доказательные теоретические и практические положения, классифицируемые как решение научной проблемы – разработка и создание риск-адаптированной стратегии терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острого лейкоза у беременных женщин в качестве основ дальнейшего совершенствования и повышения эффективности лечения острых лейкозов, включая этапы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Российской Федерации. Диссертационная работа Троицкой Веры Витальевны вносит значительный вклад в развитие отечественной медицины. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, детальному анализу полученных результатов, имеющих практическую значимость, 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.

Официальный оппонент:

Официальный оппонент:

Заместитель директора по трансплантации – врач-гематолог  
клиники Научно-исследовательского института  
детской онкологии, гематологии и  
трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,  
руководитель отдела детской онкологии, гематологии и  
трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,  
профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и  
трансплантологии с курсом детской онкологии  
факультета послевузовского образования  
имени профессора Б.В. Афанасьева,  
ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им.акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России  
д.м.н., профессор  
(14.00.29 – Гематология и переливание крови,  
14.00.09 – Педиатрия)

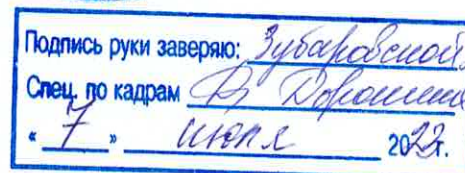
*Зубаровская Л.С.*



Зубаровская Л.С.

Контактные данные:

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8,  
Контактный телефон: +7(812) 338-62-62  
Эл. адрес: zubarovskaya\_ls@mail.ru



## СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

на диссертационную работу Троицкой Веры Витальевны  
«Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин», представленную на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови  
и защищаемой в диссертационном совете 21.1.023.01


125167 Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4, e-mail: электронная почта: director@blood.ru

Специальность диссертационного совета 3.1.28 – гематология и переливание крови

ФИО оппонента	Зубаровская Людмила Степановна
Ученая степень, ученое звание	Доктор медицинских наук 3.1.28 (14.01.21) – гематология и переливание крови, 14.01.08 – педиатрия, профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимаемая должность	Заместитель директора по трансплантации – врач-гематолог клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
Почтовый индекс, адрес	197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8
Телефон	+7(812) 338-62-62
Адрес электронной почты	zubarovskaya_ls@mail.ru
Основные работы в журналах ВАК за последние 5 лет по теме оппонируемой диссертации	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ И СХОЖИМИ СОСТОЯНИЯМИ Кохреидзе Н.А., Алиева К.Х., Ульрих Е.А., Екушев К.А., Паина О.В., Зубаровская Л.С., Ефимова-Корзенева О.А. Акушерство и гинекология. 2021. № 4. С. 165-173.</li> <li>2. Carpenter PA, Kang HJ, Yoo KH, Zecca M, Cho B, Lucchini G, Nemecek ER, Schultz KR, Stepensky P, Chaudhury S, Oshrine B, Khaw SL, Harris AC, Verna M, Zubarovskaya L, Lee Y, Wahlstrom J, S1tyles L, Shaw PJ, Dalle JH. <u>Ibrutinib Treatment of Pediatric Chronic Graft-versus-Host Disease: Primary Results from the Phase 1/2 iMAGINE Study.</u> <u>Transplant Cell Ther.</u> 2022 Nov;28(11):771.e1-771.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.021. Epub 2022 Aug 28.PMID: 36044977</li> <li>3. Козлов А.В., Казанцев И.В., Морозова Е.В., Юхта Т.В., Николаев И.Ю., Толкунова П.С., Геворгян А.Г., Швецов А.Н., Потанин А.А., Федорова Л.В., Ботина А.В., Байков В.В., Пунанов Ю.А., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Лечение рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей с</li> </ol>


	<p>использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. <u>Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии</u>. 2022. Т. 21. № 2. С. 13-21. <a href="https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21">https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21</a></p> <p>4. Паина О.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Кожокаръ П.В., Фролова А.С., Осипова А.А., Екушов К.А., Добровольская Е.Д., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Семенова Е.В., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С. Иммунотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей до года с применением блинатумомаба и инфузии донорских лимфоцитов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. <u>Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии</u>. 2022, Т.11, № 4, стр.32-38. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-32-38</p> <p>5. Kozlov AV, Valiev TT, Uldasheva SA et al. Successful treatment of relapsed/refractory anaplastic large cell lymphoma in adolescent patient: a case report. <u>Cell Ther Transplant</u> 2022; 11(3-4): 77-82.</p> <p>6. Tsvetkova L.A., Paina O.V., Rakhmanova Z.Z., Kozhokar' P.V., Frolova A.S., Babenko E.V., Semenova E.V., Kulagin A.D., Zubarovskaya L.S., Combined adoptive immunotherapy with Blinatumomab and donor lymphocyte infusions in children with relapsed/refractory B-ALL after allogeneic stem cells transplantation, <u>Cellular Therapy and Transplantation</u>, 2022, 11(2), pp. 31-38 doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-31-38</p>
--	---

Доктор медицинских наук, профессор

 / Зубаровская Л.С.

И.о.Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова»  
Минздрава России академик РАН, д.м.н., профессор



 / Ю.С. Полушин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, 197022  
Факс: 8 (812) 338-66-02, электронная почта: [info@1spbgmu.ru](mailto:info@1spbgmu.ru)

«7» июне 2023 г.