



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

443099, РФ, г. Самара,
ул. Чапаевская, 89
тел.: +7 (846) 374-10-01
тел./факс: +7 (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

03 07. 2023

№ 1230/40-23-3059

На № _____

от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
профессор РАН, ЗЛН РФ, доктор медицинских
наук, профессор А.В. Колсанов



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) о научно-практической ценности диссертационной работы Троицкой Веры Витальевны «Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин» по специальности 3.1.28 - гематология и переливание крови.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена актуальной научно-практической проблеме по разработке и созданию риск-адаптированной стратегии терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин. В связи с выраженной гетерогенностью молекулярно-генетических профилей различных вариантов острых лейкозов, их клинико-лабораторных проявлений обоснована необходимость в разработке и создании риск-адаптированных программ терапии и алгоритмов ведения этих терапевтических сложных заболеваний с позиции междисциплинарного подхода. Несмотря на редкость нозологических форм острых лейкозов (не более 3%) в структуре всех злокачественных новообразований человека, именно в этой группе пациентов при своевременной ранней диагностике и адекватной эффективной химиотерапии можно достичь благоприятных результатов выживаемости, вплоть до полного выздоровления больных. В рутинной клинической практике при всех вариантах

острых лейкозов необходимо принимать экстренные и неотложные тактические решения в рамках оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи с учетом маршрутизации профильных пациентов в федеральные и региональные гематологические центры Российской Федерации (РФ). Но такие варианты как острый промиелоцитарный лейкоз и острые лейкозы у беременных женщин – это особо выделяемые, наиболее трудные нозологические формы, которые в гематологии по праву отнесены к категории критических, urgentных состояний, требующих быстрого принятия ответственных решений с целью незамедлительного начала адекватной программной терапии. Комплекс мер по своевременной диагностике морфологических, иммунологических, молекулярно-генетических маркеров заболеваний, началу специфической терапии, разработанной соискателем, непрерывный мониторинг мультидисциплинарного ведения пациентов, в том числе беременных женщин, определяют прогноз заболевания в данной когорте пациентов.

Острый промиелоцитарный лейкоз – одна из самых драматичных, молниеносно протекающих форм острых миелоидных лейкозов, но благодаря достигнутым успехам в области молекулярной биологии, цитогенетики, интенсивной и реанимационной помощи, лекарственного обеспечения, в том числе противоопухолевой биологической терапии с нехимиотерапевтическим воздействием, а также созданной диссертантом на основе ранее предложенных и оптимизированных подходов сочетаний полностью транс-ретиноевой кислоты (ATRA) и триоксида мышьяка (ATO), в настоящее время является одним из наиболее благоприятных вариантов острых лейкозов.

Острый лейкоз у беременных женщин – это всегда не менее драматичная клиническая ситуация, где требуются особенные, порой значительно отличающиеся от рутинных протоколов, пациент-ориентированные решения. Однако, как в РФ, так и в мире до настоящего времени не разработана единая стратегия с основными тактическими терапевтическими решениями по ведению этой междисциплинарной группы акушерско-гематологических пациентов. В международных изданиях присутствуют описания отдельных клинических наблюдений или небольших групп пациентов с острыми лейкозами на фоне беременности без анализа молекулярно-биологических, генетических характеристик заболевания и отдаленных результатов лечения в сравнении с общей популяцией больных острыми лейкозами. Не определена прогностическая

значимость факта беременности на момент диагностики разных вариантов острых лейкозов (острого промиелоцитарного лейкоза, острых миелоидных лейкозов, острых лимфобластных лейкозов) и не оценено влияние разных вариантов острых лейкозов на исход беременности. В ходе исследования соискатель уделил существенное внимание важности комплексного междисциплинарного подхода в диагностике и терапии заболеваний, как на этапе индукции ремиссии во время беременности, так и в послеродовом периоде.

Таким образом, диссертационное исследование Троицкой В.В. посвящено актуальной научно-клинической проблеме, результаты решения которой безусловно востребованы не только в гематологии, онкологии и трансфузиологии, но и представляют важные научно-практический интерес и значимость для смежных областей медицинской науки и практики.

Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в РФ в группе больных острым промиелоцитарным лейкозом были доказаны преимущества риск-адаптированной стратегии терапии на основе биологического/нехимиотерапевтического воздействия, по сравнению с программами химиотерапии, в виде меньшей выраженности системной и гематологической токсичности и продолжительности лечения в условиях круглосуточного стационара, а также эффективности этой терапии у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом в том числе из группы высокого риска. Соискателем разработана оригинальная риск-адаптированная программа нехимиотерапевтического лечения острого промиелоцитарного лейкоза по программе «ATO+ATRA», применение которой позволило достичь длительной безрецидивной выживаемости у пациентов из групп низкого и высокого риска. Доказана высокая эффективность разработанной программы, обладающей значительно меньшей токсичностью по сравнению со стандартными программами. Были выделены независимые факторы риска развития дифференцировочного синдрома: кроме значений лейкоцитоза было показано прогностическое значение возраста и индекса массы тела пациентов.

Впервые в РФ в рамках проспективного многоцентрового исследования соискателем выполнен всесторонний, углубленный анализ самой большой (по литературным данным) группы пациентов с острыми лейкозами,

диагностированными во время беременности (n=102), где с помощью статистического анализа были определены значимость клинико-лабораторных характеристик, в том числе молекулярных и цитогенетических особенностей течения различных вариантов острых лейкозов у беременных женщин, оценены показатели эффективности терапии и долгосрочной выживаемости пациенток. А также разработана стратегия терапии, с учетом спектра осложнений у женщин и у плода, в период проведения индукционной цитостатической и сопроводительной терапии.

Автором показано, что результаты краткосрочной и долгосрочной выживаемости у женщин, которым диагноз острого промиелоцитарного лейкоза был установлен во время беременности, значимо не отличались от общепопуляционных при соблюдении требований протокола лечения. Таким образом, результаты исследования подтвердили возможность проведения полноценной индукционной программы острого промиелоцитарного лейкоза на фоне беременности.

Соискателем доказана безопасность цитостатической терапии острых миелоидных лейкозов у беременных женщин после формирования основных органов плода и плаценты (во II и III триместрах беременности). При этом установлено, что диагностика острых миелоидных лейкозов во время беременности является фактором риска развития рецидива заболевания, в связи с чем данная биологическая ситуация рассматривается как показание к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии.

Впервые в мире в проспективные многоцентровые научно-исследовательские протоколы терапии острых лимфобластных лейкозов («ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016») были включены беременные женщины и на основании статистического анализа полученных результатов диссертантом была доказана идентичная эффективность проводимого лечения у женщин, у которых данное заболевание было диагностировано во время беременности, с общей популяцией женщин детородного возраста. Впервые выполнен мониторинг минимальной остаточной болезни в период индукционной терапии острых лимфобластных лейкозов у беременных женщин в качестве фактора, позволяющего в дальнейшем принимать успешные тактические решения.

Соискателем впервые в РФ была проделана большая работа по оценке ряда показателей новорожденных. Показано, что при лечении острых лейкозов во время беременности риск развития пороков плода значительно ниже и не превышает таковой в общей популяции. Также впервые были представлены систематизированные данные по противоопухолевым лекарственным препаратам, широко применяемым в научно-исследовательских и практических протоколах в области гематологии и онкологии, обладающие потенциальным тератогенным действием.

Достоверность полученных результатов достигнута путем обеспечения методологических подходов к планированию каждого этапа исследования, выбора соответствующего цели и задачам дизайна исследования, формирования выборки анализируемых когорт, тщательным изучением современного состояния научной проблемы по публикациям в отечественных и зарубежных изданиях, использованием современных методов исследования и углубленного расширенного статистического анализа (статистический пакет SAS 9.4 Anon), основана на изучении достаточного объема клинического материала, отработкой лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с современными международными рекомендациями, достаточным количеством больных для корректного статистического анализа. В работе подробно освещены все этапы исследования. Подробно описаны современные применяемые методы и методики, сопровождаемые необходимым количеством иллюстративного материала, таблиц и графиков. Выводы аргументированы и логично вытекают из данных проведенных исследований. Все результаты работы внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Область диссертационного исследования соответствует пп. 5,6,7 паспорта научной специальности 3.1.28- гематология и переливание крови.

Практическая значимость, полученных автором диссертации, результатов для науки и клинической практики

Диссертационная работа Троицкой В.В., базирующаяся на результатах многолетних последовательных экспериментальных и прикладных научно-практических исследований ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в области диагностики и терапии острых лейкозов, позволила получить новые достоверные данные о высокой эффективности нехимиотерапевтических подходов в лечении одного из самых сложных вариантов острых лейкозов – острого промиелоцитарного лейкоза. Столь высокие научно-практические результаты терапии пациентов этой группы были получены благодаря разработанной автором риск-адаптированной стратегии терапии данного заболевания на фоне высокоорганизованной и слаженной работы мультидисциплинарной команды врачей-специалистов по диагностике, лечению, профилактике и интенсивной терапии грозных осложнений, требующих реанимационной помощи. Уникальность данной программы заключается в том, что разработанная программа терапии обладает более приемлемым профилем токсичности и меньшей продолжительностью, что позволяет проводить курсовое лечение в условиях дневного стационара, что положительно влияет на качество жизни пациентов.

Также впервые были представлены обширные научно-практические данные об особенностях разнообразного течения и терапевтической тактики по ведению острых лейкозов у беременных женщин. Автором представлена самая большая по численности пациенток исследовательская когорта. С учетом сформированной контрольной выборки с помощью статистических методов анализа было показано, что при остром лимфобластном лейкозе беременность не является дополнительным существенным фактором риска для показателей выживаемости. А диагностика острого миелоидного лейкоза во время беременности служит критерием отбора на трансплантационный этап после достижения первой полной ремиссии. При анализе лечения острых лейкозов у беременных женщин установлена вероятность выполнения химиотерапевтических программ в полной дозе, так как показатели развития возможных осложнений сопоставимы с общей популяцией больных.

Разработанная Троицкой В.В. стратегия лечения беременных пациенток с острыми лейкозами позволяет родить живого здорового ребенка в 88% случаях. Данный вывод является основополагающим по важности и значению для практической медицины. Разработанная стратегия терапии острых лейкозов у беременных женщин внедрена в клиническую практику и активно применяется врачами-гематологами в регионах РФ в рамках многоцентровой кооперации. Таким

образом, диссертационная работа имеет несомненную научную теоретическую и практическую ценность и значимость.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

При выполнении предложенной риск-адаптированной стратегии терапии различных форм острых лейкозов, в том числе у беременных женщин, необходимо следовать соблюдению принципов слаженной работы мультидисциплинарной команды. В предлагаемых протоколах и алгоритмах доказательно учитываются все основные клиничко-диагностические ситуации, поэтому они могут применяться в профильных федеральных и региональных центрах субъектов РФ не только для врачей-гематологов, но и врачей анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов и других специалистов. Алгоритмы диагностики, терапии, ведения и мониторинга пациентов с острыми лейкозами, сформулированные с учетом доказательности полученных результатов и выводов диссертационной работы, включены в национальные клинические рекомендации по терапии пациентов с различными вариантами острых лейкозов и успешно применяются в гематологической практике в РФ.

Полученные в диссертационной работе достоверные данные могут быть использованы для разработки нормативно-регламентных документов, продолжения исследований, а также для учебного процесса последипломного профессионального образования врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 305 страницах машинописного текста, содержит 31 рисунок и 55 таблиц, информативно иллюстрирующих результаты выполненной работы. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав, содержащих результаты собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и иллюстративного материала и приложений. Библиографический указатель содержит 573 литературных источника, включая 42 отечественных и 531 зарубежных.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 55 научных работ, включая 30 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Полученные результаты представлены в виде устных докладов и постерных сообщений на российских и международных научных конференциях, и конгрессах.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает безусловной положительной оценки. Замечаний по сформулированным диссертантом цели и задачам, выбранным методологическим основам научного поиска и аналитического представления данных, выбранных методов и материалов исследования, полученных результатов, а также сформулированных автором положений и выводам нет.

Заключение

Диссертационная работа Троицкой Веры Витальевны на тему: «Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин» является завершенным научным трудом, в котором на основании выполненных соискателем исследований и разработок, представлено решение актуальной научно-практической проблемы, имеющей существенное значение для гематологии, а именно: доказана высокая эффективность нехимиотерапевтического подхода к терапии пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом различных групп риска, а также эффективность и безопасность программной химиотерапии острых лейкозов у беременных женщин. Таким образом, диссертация Троицкой Веры Витальевны по своей актуальности, новизне, методическому уровню проведенных исследований, полноте изложения и обоснованности выводов, практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями в ред.

В диссертационный совет 21.1.025.01

при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, улица Самары Машела, д.1)

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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное название ведущей организации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Сокращенное название ведущей организации	ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Место нахождения и почтовый индекс организации	443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
Адрес электронной почты Телефон	Info@samsmu.ru +7 846 374-10-04 доб. 4924
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание руководителя ведущей организации.	Колсанов Александр Владимирович Доктор медицинских наук профессор РАН, профессор Ректор ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание сотрудника, утвердившего отзыв ведущей организации.	Колсанов Александр Владимирович доктор медицинских наук профессор РАН, ЗДН РФ, профессор Ректор ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Давыдкин Игорь Леонидович доктор медицинских наук профессор Проректор по научной работе ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области, эксперт РАН по профилю «Гематология», заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, лауреат премии Правительства РФ Согласен на обработку персональных данных
Список основных публикаций работников ведущей организации по тематике диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Выявление взаимосвязей уровня гомоцистеина и показателей липидного спектра у пациентов с хроническим миелолейкозом, получающих в качестве терапии ингибиторы тирозинкиназ I и II поколений / Наумова К.В., Миронова Т.П., Самойлова Е.В., Давыдкин И.Л. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023.- Т.22.- № S6.- С.47. 2. Результаты открытого проспективного многоцентрового несравнительного исследования нонакога альфа у

детей от 2 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В / Андреева Т.А., Лебедев В.В., Вдовин В.В., Тимофеева М.А., Давыдкин И.Л., Лавриченко И.А., Крашенинникова О.А., Асекретова Т.В., Шкрябунова В.В., Свирин П.В., Петров В.Ю., Лаврентьева И.Н., Куртов И.В., Шиллер Е.Э., Тарасова И.С., Кудлай Д.А., Гапченко Е.В., Маркова О.А., Борозинец А.Ю. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022.- Т. 101.- № 1.- С. 193-201.

3. Генетические полиморфизмы, связанные с развитием кардиотоксичности сосудистого типа у онкогематологических больных во время полихимиотерапии / Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022.- Т. 15.- № S1.- С. 41-42.

4. Особенности микроциркуляции у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами с отягощенным сердечно-сосудистым диагнозом / Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Антипова А.В. // Бюллетень медицинской науки. 2022.- № 2 (26).- С. 37-42.

5. Онко-ассоциированные тромбозы: риски развития неблагоприятных клинических исходов в условиях реальной клинической практики / Орлов А.Е., Каганов О.И., Исхакова Г.Н., Логинова Ю.Г., Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2022.- № 2.- С.- 23-32.

6. Современные аспекты ранней диагностики кардиотоксических осложнений лекарственной терапии в онкологии (обзор литературы) / Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К., Рогозина Л.А. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022.-Т.15.-№1.-С.107-113.

7. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой / Давыдкин И.Л., Мордвинова Е.В., Кузьмина Т.П., Наумова К.В., Фатенкова Е.С. // Российский кардиологический журнал. 2021.- Т.26.- № S4.- С. 65-71.

8. Болезни крови в амбулаторной практике / Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Кривова С.П., Кузьмина Т.П., Кудлай Д.А., Куртов И.В., Наумова К.В., Осадчук А.М., Рогозина Л.А., Степанова Т.Ю., Федорова О.И., Хайретдинов Р.К. // Москва, «ГЭОТАР-Медиа».- 2020.-272с. Сер. Библиотека врача-специалиста (3-е издание, исправленное и дополненное)

9. Methods of detecting the reduction of myocardial contractility in patients with oncohematological profile in the course of polychemotherapy / Davydkin I.L., Tereshina O.V., Kuzmina T.P., Naumova K.V., Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Trushin M.V. // Online Journal of Health and Allied Sciences. 2019.- Т.18.- № 4.- С.1-4.

10. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы) / Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В., Данилова О.Е., Шпигель А.С., Бетанели Т.Ш., Наумова К.В., Попельнюк Н.С. // Сибирский научный медицинский журнал. 2019.- Т.39.- № 1.- С. 34-42.

11. Hematological care for the adult population / Suslin S.A., Davydkin I.L., Sheshunova R.A., Gritsenko T.A., Danilova O.E., Kurtov I.V., Osadchuk A.M., Khairtadinov R.K., Ginnyatulina R.I., Osadchuk M.A., Trushin M.V. // International Journal of Pharmaceutical Research. 2019.-Т.11.- № 1.- С. 438-442.

12. Качество жизни пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (обзор литературы) / Давыдкин И.Л., Попельнюк Н.С., Наумова К.В., Мордвинова Е.В., Степанова Т.Ю., Кривова С.П., Рогозина А.А., Кузьмина Т.П. //

