

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ГЕМАТОЛОГИИ»**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)  
Новый Зыковский проезд, дом 4, Москва, 125167  
тел.: (495) 612-21-23, факс: (495) 612-42-52  
E-mail: director@blood.ru  
ОКПО 01897529, ОГРН 1027739419014  
ИНН 7714061756, КПП 771401001

“УТВЕРЖДАЮ”

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ гематологии»  
Минздрава России  
д.м.н. Паровичникова Е.Н.



“19” Января 2025 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация на тему: «Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и острых лейкозов у беременных женщин» выполнена в отделе химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России).

Троицкая Вера Витальевна, 1971 года рождения, в 1998 году окончила Московский медицинский стоматологический институт по специальности «лечебное дело». В 2004 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных гемобластозами» по специальности 3.1.28 «Гематология и переливание крови».

В период подготовки диссертации соискатель с 2010 по 2012 гг. работала в должности старшего научного сотрудника отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, 2013 - 2020 гг. - заведующим отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, врачом-гематологом, с мая 2020 г по настоящее время является первым заместителем генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Научные консультанты:

Паровичникова Елена Николаевна - доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Галстян Геннадий Мартинович - доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

1. **Актуальность темы и ее связь с планом научных работ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России:** представленная Троицкой В.В. работа посвящена актуальной проблеме – разработке риск-адаптированной стратегии лечения пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом и беременных женщин с острыми лейкозами. Разработка программ терапии ОПЛ, обладающих высокой эффективностью и минимальной токсичностью, учитывающих биологические особенности течения заболевания с использованием риск-адаптированного подхода, нацеленного на снижение показателей ранней летальности и улучшение качества жизни пациентов, является актуальной проблемой. Актуальным является вопрос объективной оценки влияния факта беременности на момент диагностики острого лейкоза на течение и эффективность терапии лейкоза и разработки подходов ведения беременных женщин с острыми лейкозами. Работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Тема работы утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (протокол № 8 от 29.09.2021).

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава (протокол № 163 от 28.04.2022).

**2. Конкретное личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации:** Троицкая В.В. принимала личное участие в разработке дизайна исследования, осуществлении сбора данных, систематизации и обработке полученных результатов. Автор лично участвовала в определении задач работы, составлении плана исследования, создании алгоритмов и протоколов исследования, анализе отечественных и зарубежных литературных источников, принимала непосредственное участие в обследовании и лечении включенных в исследование пациентов, а также выполняла анализ полученных результатов. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации. Автореферат и научные публикации отражают основное содержание работы.

**3. Степень достоверности и новизны научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации и их практическая значимость:** научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала и репрезентативностью выборки (в исследование включено 478 пациентов), с применением современных лабораторных исследований, полностью соответствующих поставленным задачам, корректном статистическом анализе. В работе подробно освещены все этапы исследования и применяемые методики, представлено большое количество иллюстративного материала, что делает работу воспроизводимой и проверяемой. Научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы, аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований, что подтверждается фактическим материалом.

**Научная новизна.** Впервые в Российской Федерации разработана оригинальная риск-адаптированная программа терапии пациентов с острым

промиелоцитарным лейкозом на основе триоксида мышьяка и полностью транс-ретиноевой кислоты. По результатам проспективного исследования продемонстрирована ее эффективность у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом из группы высокого риска, сходная с химиотерапевтическими программами, при меньшей токсичности.

Проспективное исследование эффективности терапии острых миелоидных лейкозов, диагностированных во время беременности, позволило определить беременность на момент диагностики острого миелоидного лейкоза как фактор риска развития рецидива, и рассматривать выявление острого миелоидного лейкоза во время беременности в качестве показания к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии. Впервые в мире 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 острым лимфобластным лейкозом. Оценены характеристики новорожденных в зависимости от проведения химиотерапии у матери с различными вариантами острых лейкозов.

Практическая значимость исследования состоит в доказанной высокой эффективности риск-адаптированной программы терапии пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, основанной на применении триоксида мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой с минимальным цитостатическим воздействием, предусмотренном для пациентов из группы высокого риска. Разработанная стратегия лечения острых лейкозов у беременных женщин, основанная на принципе «спасения двух жизней», позволяет наряду с высокой вероятностью родить живого здорового ребенка и достичь результатов лечения острого лейкоза сравнимых с общей популяцией пациентов.

Работа характеризуется логичностью построения, достоверностью полученных данных, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения. Сформулированы обоснованные выводы, базирующиеся на полученных результатах.

**4. Полнота изложения материалов в опубликованных работах:** основные положения диссертации Троицкой В.В. получили полное отражение в 55 работах, из них – 30 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации диссертационных исследований, 1 - в зарубежном журнале.

Список основных публикаций по теме научной работы:

1. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза у беременных /Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Кохно А.В., Махиня С.А., Галстян Г.М., Константинова Т.С., Мазурок Л.А., Горячок И.Г., Коробкин А.В., Любченко М.А., Латышкевич О.А., Зверева А.В., Курцер М.А., Савченко В.Г. //Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 10. С. 56-63.

2. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009 /Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Кохно А.В., Галстян Г.М., Гаврилина О.А., Фидарова З.Т., Лукьянова И.А., Махиня С.А., Латышкевич О.А., Оленев А.С., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Капорская Т.С., Лапин В.А., Сердюк О.Д., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. //Гематология и трансфузиология. 2018. Т. 63. № 3. С. 209-230.

3. Риск-адаптированная терапия триоксидом мышьяка в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой больных впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом /Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Семенова А.А., Фидарова З.Т., Соколов А.Н., Галстян Г.М., Спириин М.В., Грибанова Е.О., Сысоева Е.П., Двирный В.Н., Наумова И.Н., Обухова Т.Н., Глинщикова О.А., Клясова Г.А., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. //Гематология и трансфузиология. 2021. Т. 66. № 2. С. 168-191.

4. Лечение взрослых больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA /Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н.,

Клясова Г.А., Галстян Г.М., Кузьмина Л.А., Домрачева Е.В., Двирный В.Н., Савченко В.Г. //Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 7. С. 10-17.

5. Сочетание триоксида мышьяка с полностью трансретиновой кислотой в лечении рецидивов острого промиелоцитарного лейкоза /Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г. //Онкогематология. 2015. Т. 10. № 2. С. 8-13.

6. Интенсивная терапия угрожающих жизни осложнений у беременных с острыми лейкозами /Галстян Г.М., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Баженов А.В., Спиринов М.В., Махиня С.А., Мамонов В.Е., Клясова Г.А., Фидарова З.Т., Дроков М.Ю., Латышкевич О.А., Зверева А.В., Савченко В.Г. //Анестезиология и реаниматология. 2017. Т. 62. № 4. С. 268-274.

7. Роль интенсивной терапии в лечении больных острыми миелоидными лейкозами /Баженов А.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Фидарова З.Т., Махиня С.А., Латышкевич О.А., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. //Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 7. С. 14-24.

8. Сравнение результатов лечения взрослых больных острыми Ph-негативными лимфобластными лейкозами по протоколам Российских многоцентровых исследований «ОЛЛ-2009» и «ОЛЛ-2016». Паровичникова Е.Н., Алешина О.А., Троицкая В.В., Чабаева Ю.А., Соколов А.Н., Исинова Г.А., Котова Е.С., Ахмерзаева З.Х., Клясова Г.А., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Кузьмина Л.А., Бондаренко С.Н., Баранова О.Ю., Антипова А.С., Самойлова О.С., Гришунина М.Е., Капланов К.Д., Капорская Т.С., Константинова Т.С., Свешникова Ю.В., Борисенкова Е.А., Фокина Е.С., Минаева Н.В., Зинина Е.Е., Лапин В.А., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Двирный В.Н., Галстян Г.М., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Куликов С.М. Гематология и трансфузиология. 2022;67(4):460-477.

9. The outcome of Ph-negative acute lymphoblastic leukemia presenting during pregnancy and treated on the Russian prospective multicenter trial RALL-

2009 /Parovichnikova E.N., Troitskaya V. V., Gavrilina O.A., Sokolov A.N., Kokhno A. V., Klyasova G.A., Kuzmina L.A., Galstyan G.M., Makhinya S.A., Latyshkevich O.A., Kaporskaya T.S., Lapin V.A., Chabaeva Y.A., Kulikov S.M., Savchenko V.G. // Leukemia Research, 2021. Vol. 104: 106536. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106536.

Основные положения, промежуточные и окончательные результаты, выводы диссертационной работы были доложены на I, III, IV Конгрессе гематологов России (г. Москва, 2012, 2016, 2018 гг.), ежегодных гематологических школах «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования», проводимых в рамках научно-практических конференций «Актуальные вопросы диагностики и лечения гемобластозов» (2018 - 2022 гг.), на Гематологическом форуме Центрального федерального округа (г. Москва, 2019 г.), научно-практической конференции «Современные лекарственные препараты в лечении острых лейкозов» (г. Москва, 2022 г.), научно-практической конференции, посвященной 50-летию Московского городского гематологического центра Боткинской больницы (г. Москва, 2021 г.), на Четвертом международном форуме онкологии и радиотерапии (г. Москва, 2021 г.), на II научно-практической конференции "Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний" (г. Москва, 2023 г.), на Школе гематолога «Золотая осень» (г. Нурсултан, Казахстан, 2021), на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы гематологии, онкогематологии, трансфузиологии и трансплантологии» (г. Ташкент, Узбекистан, 2022 г.), и ежегодных конгрессах Европейского научного сообщества онкогематологов (ЕНА) (2012 г.) и ежегодных конгрессах Американской ассоциации гематологов (ASH) (2017 г.) в виде постерных докладов.

**Соответствие темы диссертационной работы специальности, по которой она представляется к защите:** По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует

следующим пунктам паспорта специальности «Гематология и переливание крови» (3.1.28.):

П.5 – «Диагностика, мониторинг, терапия заболеваний системы крови у беременных»;

П.6. – «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии, в том числе с применением методов гравитационной хирургии, профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии, биоинженерии, клеточной терапии.»;

П.7. – «Изучение синдромов критических состояний организма, возникающих вследствие заболеваний системы крови и проводимого лечения, а также внедрение в клиническую практику новых методов интенсивной терапии критических состояний, парентерального и энтерального питания у иммунокомпрометированных пациентов. Экспериментальные и клинические исследования по изучению механизма действия фармакологических средств, применяемых при интенсивной терапии у пациентов с заболеваниями системы крови.».

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Троицкой В.В. представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой, на основании выполненных на высоком научном уровне исследований, решена научная проблема, имеющая важное значение для развития гематологии: разработана риск-адаптированная стратегия лечения пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом и беременных женщин с острыми лейкозами. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы, представленные в работе результаты оригинальны, достоверны и научно обоснованы. Диссертационное исследование по глубине и объёму проведенных исследований, высокому методическому уровню, новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует

требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями в ред. от 26.09.2022г) "О порядке присуждения ученых степеней", предъявляемым к диссертациям на соискание ученой доктора наук.

Диссертация Троицкой В.В. на тему «Риск-адаптированная стратегия терапии острого промиелоцитарного лейкоза и остры лейкозов у беременных женщин» рекомендуется к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Гематология и переливание крови» (3.1.28).

Заключение рассмотрено на заседании отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга и утверждено на проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии», протокол № 13 от «28» декабря 2022 г. Принимало участие в голосовании 56 членов проблемной комиссии. Результаты голосования: «за» - 56 чел., «против» - 0, воздержались – 0 (единогласно).

Председатель проблемной комиссии:  
доктор медицинских наук, профессор

Клясова Г.А.

Секретари проблемной комиссии:

кандидат биологических наук  
кандидат биологических наук

Тихомиров Д.С.  
Хрульнова С.А.

Подписи профессора, доктора медицинских наук Клясовой Г.А., кандидата биологических наук Тихомирова Д.С., кандидата биологических наук Хрульновой С.А. заверяю, Ученый секретарь Федерального государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации кандидат медицинских наук У.Л. Джулакян

