

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы  
Чельшевой Екатерины Юрьевны  
«Новые принципы терапии больных хроническим миелолейкозом»,  
представленной на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук по специальности 14.01.21  
– гематология и переливание крови.

Хромосомные и молекулярно-генетические перестройки играют основную роль в патогенезе гематологических неоплазий и определяют биологические свойства лейкозных клеток, которые лежат в основе клиническо-гематологических особенностей различных онкогематологических заболеваний. Генетическая диагностика в настоящее время является основополагающей для определения диагностических и прогностических особенностей опухолевых заболеваний системы крови.

Одним из наиболее ярких примеров определяющей роли цитогенетических и молекулярно-генетических исследований для верификации диагноза и мониторинга ответа на терапию является хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ). С введением в практику новых препаратов направленного действия («таргетной» терапии), мишенью для которых является химерный онкоген *BCR-ABL*, кардинально изменилась тактика терапевтических режимов при данном заболевании, что позволило получить у больных длительную безрецидивную выживаемость и достичь продолжительности жизни пациентов, сопоставимой с общепопуляционной.

На данном этапе молекулярно-генетические методы исследования, включающие количественную оценку экспрессии гена *BCR-ABL* являются информативным инструментом оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) у больных ХМЛ при терапии ИТК. Достижение большого молекулярного ответа (БМО) ассоциировано с отсутствием риска прогрессии заболевания, а достижение глубокого молекулярного ответа (МО) позволяет рассматривать возможность отмены ИТК и наблюдения в ремиссии без лечения (РБЛ).

Эти новые возможности ведения больных ХМЛ, необходимые для оптимизации долгосрочных результатов лечения, улучшения качества жизни

пациентов и возможности планирования семьи изучались и разрабатывались в качестве новых принципов терапии в диссертационной работе Чельшевой Е.Ю.

Автором изучена возможность достижения глубокого МО и, что немаловажно, стабильного глубокого МО, наличие которого необходимо для включения пациентов в фазу наблюдения в РБЛ, в российской популяции больных ХМЛ, получающих терапию ИТК. Установлено, что при медиане наблюдения 7 лет стабильный глубокий МО длительностью более 2 лет отмечается у 31% больных с хронической фазой ХМЛ. Кумулятивная частота достижения стабильного глубокого МО составила 29% через 7 лет терапии. Таким образом, у значительного числа пациентов возможно рассматривать наблюдение в РБЛ, однако следует принимать во внимание достаточно поздние сроки достижения стабильного глубокого МО.

В работу также включены результаты наблюдения наибольшей в России группы из 183 больных ХМЛ после отмены ИТК. На основании результатов мониторинга МОБ суммированы данные по кинетике опухолевого клона при отмене и возобновлении лечения. Выживаемость без потери БМО через 6 месяцев после отмены ИТК составила 62%, а через 36 месяцев составила 46%. Полученные результаты хорошо соотносятся с данными, полученными в международных многоцентровых исследованиях и демонстрируют, что около половины пациентов со стабильным глубоким МО имеют возможность наблюдения в РБЛ.

Изучены факторы сохранения РБЛ и установлено, что длительность терапии ИТК более 6,5 лет и глубокий МО<sub>4,5</sub> являются оптимальными характеристиками для успешной отмены терапии. Проводился также поиск дополнительных молекулярно-генетических маркеров сохранения ремиссии с помощью метода полноэкзомного секвенирования, однако выявить связь с молекулярным рецидивом ХМЛ не удалось, что свидетельствует о комплексном взаимодействии биологических механизмов контроля за остаточным опухолевым клоном при отсутствии таргетного воздействия ИТК и, по-видимому, отсутствии единственного генетического BCR-ABL независимого маркера, способствующего сохранению РБЛ.

В исследовании подтверждена важность выполнения регулярного молекулярно-генетического мониторинга после отмены ИТК для своевременного возобновления терапии в случае развития молекулярного рецидива. Отмечено, что восстановление БМО происходило достоверно раньше при возобновлении приема ИТК в течение месяца после констатирования молекулярного рецидива, а задержка

с возобновлением терапии более этого срока могла приводить не только к потере БМО, но и к потере МО2, при котором уровень BCR-ABL повышался еще на порядок и составлял более 1%.

Результаты изучения МОБ у больных ХМЛ со стабильным глубоким МО стали фундаментом для прогнозирования поведения опухолевого клона при перерывах в лечении во время беременности. Автором установлено, что уровень BCR-ABL более 1%, является пороговым значением, при котором оправдано возобновление лечения. Выбранное значение МОБ соответствует не только потере молекулярного ответа МО2, но и потере полного цитогенетического ответа. Кроме того, при данном уровне МОБ возрастает вероятность потери клинико-гематологической ремиссии и появления мутантных клонов *BCR-ABL*, что может способствовать прогрессии заболевания при продолжении перерыва в терапии.

В работе отмечено, что возможность сохранения МО2 после отмены ИТК отмечалась только у беременных с изначальным глубоким МО и терапией ИТК сроком более трех лет, а вероятность сохранения МО2 в течение всей беременности в этой подгруппе больных составила 61%. Таким образом, планирование беременности после достижения стабильного глубокого МО, при соответствии критериям наблюдения в РБЛ, является наиболее безопасным подходом. Аналогично наблюдению в РБЛ, обязательным условием наблюдения после отмены ИТК во время беременности является регулярный мониторинг уровня BCR-ABL.

Наиболее проблемной с точки зрения рисков прогрессии заболевания при перерывах в терапии была подгруппа беременных с отсутствием или потерей МО2, а также с отсутствием или потерей клинико-гематологической ремиссии. Проведение терапии у этих больных являлось жизненной необходимостью, однако возможности эффективного лечения в период беременности ограничены необходимостью взвешивания рисков не только для матери, но и для будущего ребенка. В связи с этим в работе изучены разные терапевтические подходы для контроля опухолевого клона, с минимизацией рисков для плода. Установлено, что применение альфа интерферона существенно не влияло на сохранение изначального существующего МО2 и способствовало сохранению полного гематологического ответа у 86% больных. Более эффективным являлось применение отдельных ИТК, иматиниба и нилотиниба, на поздних сроках беременности, с учетом их ограниченного проникновения через плацентарный барьер. В работе убедительно продемонстрировано, что данная тактика ведения больных не имела негативного

влияния на исходы беременности и позволяла сохранять оптимальный баланс для матери и будущего ребенка. Таким образом, был разработан дифференцированный алгоритм ведения беременных с ХМЛ, применение которого дало возможность успешного завершения беременности и снижения рисков прогрессии ХМЛ применение которого, при тщательной оценке рисков ведения в каждом конкретном случае, позволило увеличить число успешно завершившихся родами беременностей при ХМЛ.

Таким образом, диссертационная работа является актуальной и имеет несомненную научную и практическую ценность. Достоверность результатов работы подтверждена изучением научной литературы, использованием молекулярно-генетических и цитогенетических методов исследования, в соответствии с российскими и международными рекомендациями. В исследование включено достаточное количество больных для осуществления корректной статистической обработки полученных результатов.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на многих российских, и международных научных конференциях. По материалам диссертации в российских журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ, опубликовано 18 научных статей, 9 статей опубликовано в зарубежных научных журналах.

Диссертационная работа изложена логично и последовательно. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

### **Заключение**

Диссертация Чельшевой Екатерины Юрьевны на тему: «Новые принципы терапии больных хроническим миелолейкозом» является завершенным научным трудом, в котором представлено решение актуальной научно-практической проблемы, имеющей важное значение для гематологии: разработке новых принципов ведения больных ХМЛ, позволяющих улучшить отдаленные результаты терапии при ХМЛ, качество жизни пациентов, а также осуществить безопасное планирование и ведение беременности.

Диссертационная работа Чельшевой Екатерины Юрьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от



28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), а сам автор заслуживает присуждения  
ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 –  
гематология и переливание крови.

Доктор биологических наук,  
Руководитель лаборатории  
молекулярной генетики  
ФГБУ РНИИГТ ФМБА России



Мартынкевич Ирина Степановна

Подпись И.С. Мартынкевич заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ РНИИГТ ФМБА России



Павлова Ирина Евгеньевна

19 апреля 2021 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научно-исследовательский  
институт гематологии и трансфузиологии»  
Федерального медико-биологического агентства  
Российской Федерации  
191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.  
Телефон: +7 (812) 717-07-97