

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук Цаура Григория Анатольевича на диссертационную работу Чельшевой Екатерины Юрьевны «Новые принципы терапии больных хроническим миелолейкозом» по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови

Актуальность темы

Диссертационная работа Чельшевой Е.Ю. посвящена актуальной теме — возможности достижения ремиссии без лечения пациентами с диагнозом хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), а также принципам ведения беременных с ХМЛ. Современная терапия ХМЛ представляет собой длительный прием ингибиторов тирозинкиназ в постоянном режиме. Важно подчеркнуть, что ХМЛ стал фактически первой нозологией в онкогематологии, которая, без использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, перешла из разряда фатальных в разряд хорошо контролируемых. При этом продолжительность жизни пациентов с ХМЛ приблизилась к таковой у обычных людей.

Важным фактором, позволяющим контролировать течение ХМЛ стали данные молекулярного и цитогенетического мониторинга опухолевого клона, несущего транслокацию $t(9;22)(34;q11)$ и ее молекулярный эквивалент — химерный транскрипт *BCR-ABL1*.

ХМЛ — заболевание, которое поражает людей разного возраста и встречается также у молодых женщин, для которых остро стоит вопрос создания семьи, планирования беременности и рождения здоровых детей. Но до самого последнего времени не существовало никаких данных о том, как пациентке с ХМЛ безопасно выносить и родить ребенка.

По мере увеличения продолжительности приема ИТК увеличивается доля пациентов, которые достигают т.н. глубоких молекулярных ответов (МО), при которых соотношение *BCR-ABL1/ABL1* составляет 0,01% и менее. Для этих пациентов вполне реальной перспективой является достижение ремиссии без лечения. Но на сегодняшний день в этой области существует еще большое количество «белых пятен». Как отобрать из общей группы пациентов с глубоким МО тех, кому можно безопасно отменить терапию ИТК? Насколько безопасна отмена ИТК? Возможна ли повторная отмена ИТК при развившемся молекулярном рецидиве? Все эти крайне острые и актуальные вопросы стоят перед гематологами во всем мире, и этим же важным и актуальным задачам посвящена диссертационная работа Чельшевой Е.Ю..

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на большом объеме собственных данных (183 пациента) глубоко изучена ремиссия без лечения ХМЛ, выявлены факторы, ассоциированные с этим новым терапевтическим состоянием, которые позволяют безопасно отменять ИТК. Также автором установлены оптимальные сроки терапии ИТК и длительность глубокого МО, которые позволяют наиболее эффективно сформировать когорту пациентов, для которых сохранение ремиссии без лечения является выполнимой задачей.

Впервые в мире изучена столь значительная группа женщин с ХМЛ и беременностью. Показаны закономерности кинетики опухолевого клона у данной категории пациентов. Найдены оптимальные пороговые значения МО для безопасной отмены ИТК, а также выявлены критерии возобновления терапии (величина *BCR-ABL1/ABL1* выше 1%), а также безопасные сроки беременности для возобновления приема иматиниба и нилотиниба. Впервые в нашей стране определены концентрации ИТК в крови матери, плаценте, в пуповинной крови и грудном молоке.

Практическая значимость результатов диссертации, возможные пути их использования

В первую очередь хотелось обратить внимание на значительный по объему раздел диссертации, посвященный ведению беременности у больных ХМЛ в зависимости уровня МО на начало беременности. Данный дифференцированный подход основан на балансе рисков для матери и будущего ребенка.

Считаю, что данная информация, полученная на значительной доказательной базе, должна быть распространена не только в национальных научно-медицинских центрах, но доведена до гематологов и акушеров-гинекологов по всей стране.

Достоверность результатов работы

Объем и репрезентативность клинических наблюдений, длительный период наблюдения за пациентами, общепринятые и новые методики обследования, а также статистический анализ, проведенные на самом современном уровне, делают полученные результаты и сформулированные на их основании выводы достоверными и значимыми.

Оценка содержания диссертации

Текст диссертации написан по классическому образцу, и состоит из

введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, который охватывает 309 источников. Диссертация изложена на 277 страницах машинописного текста, содержит 67 рисунков и 59 таблицам, существенно упрощающих восприятие материала.

В главе I представлен подробный обзор литературы, даны современные международные критерии определения глубины молекулярного ответа, а также представлены имеющиеся на сегодняшний день данные о клинических исследованиях по прекращению приема ИТК у пациентов с глубоким МО. Заслуживает интерес представленная концепция совместного существования различных пулов лейкемических стволовых клеток, что объясняет трудности в полной элиминации опухолевого клона даже у пациентов с глубоким МО. Значительная часть обзора посвящена обобщению довольно скудной и разрозненной информации по ведению беременных с ХМЛ, потенциальным опасностям для женщины и плода. Все представленные данные сопровождаются соответствующими литературными ссылками.

В главе II автор дает подробную демографическую и клиническую характеристику исследуемых групп пациентов. Для анализа возможности отмены ИТК пациент были разделены на ретроспективную и проспективную группы наблюдения. Автором подробно описываются использованные методики диагностики, технологии проведения различных лабораторных исследований. Также представлено описание использованных методов статистического анализа.

В главе III приводятся результаты собственных исследований. Последовательно автор представляет результаты наблюдательного популяционного многоцентрового исследования ХМЛ, проводившихся в 6 регионах РФ, результаты исследований по отмене ИТК и наблюдению за пациентами ХМЛ в ремиссии без лечения, а также данные по изучению особенностей ХМЛ у беременных. В рамках популяционного исследования автор показывает выживаемость пациентов с ХМЛ при терапии в клинической практике, сроки достижения глубоких МО и долю пациентов, которые в состоянии этих ответов достичь. При анализе данных пациентов, которым была проведена отмена ИТК, подробно изучены факторы, способствующие сохранению ремиссии без лечения. Показано, что длительность терапии более 6,5 лет и МО4,5 и лучше – два наиболее важных показателя, которые достоверно связаны с успешной отменой терапии ИТК. В работе убедительно показана безопасность отмены ИТК, обратимость молекулярных рецидивов и возможность восстановления большого и глубокого МО при своевременном возобновлении

приема ИТК. Безусловным украшением диссертационной работы Е.Ю. Чельшевой стал полноэксзомный анализ, проведенный с целью поиска BCR-ABL1-независимых предикторов сохранения ремиссии без лечения. Также в отдельном разделе подробно характеризуется синдром отмены ИТК и освещены нежелательные явления, возникающие при длительном приеме ИТК.

Самый большой по размеру и наиболее важный раздел главы III посвящен течению ХМЛ у беременных, безопасности отмены ИТК, поиску безопасных сроков возобновления приема ИТК при потере MO2. Учитывая, что беременность могла возникнуть на разных сроках терапии, автор подробно представляет весь спектр течения заболевания на фоне беременности. Результатом этого разбора является подробный алгоритм обследования и действий врачей гематологов и акушеров-гинекологов. Также этот раздел проиллюстрирован несколькими показательными клиническими случаями, в том числе наблюдением за пациенткой, которая имела пан-резистентную мутацию T315I. Важное значение имеют полученные автором данные об ограниченном проникновении иматиниба и нилотиниба через плацентарный барьер.

В заключении автор логично и четко резюмирует собственные результаты по каждой из обозначенных тем и производит их оценку на фоне мировых достижений. В этой главе еще раз подчеркиваются особенности ведения беременности у пациентов с ХМЛ и делается акцент на показателях, связанных с наибольшим успехом отмены ИТК

Выводы сформулированы четко и соответствуют заявленным задачам.

При знакомстве с диссертацией не возникло существенных замечаний. Работа заслуживает самой высокой оценки.

Заключение

Давая общую оценку диссертации в целом, следует подчеркнуть, что она соответствует самым высоким требованиям к научно-квалификационным работам по критериям актуальности, научной новизны и практической значимости. Она выполнена на высоком методическом уровне, содержит достаточный объем собственных исследований, которые корректно статистически обработаны.

Таким образом, диссертационная работа Чельшевой Екатерины Юрьевны «Новые принципы терапии больных хроническим миелолейкозом» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена крупная научная проблема,

имеющая важное значение для гематологии, а именно – безопасное и эффективное достижение ремиссии ХМЛ без терапии, в том числе - для рождения здоровых детей от матерей с ХМЛ.

По своей актуальности, новизне, научно-практической ценности диссертация Чельшевой Е.Ю. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, №748 от 02 августа 2016 года, №1024 от 28 августа 2017 года и №1168 от 01 октября 2018 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующий лабораторией молекулярной биологии,
иммунофенотипирования и патоморфологии
ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»,
доктор медицинских наук

Г.А. Цаур

Подпись доктора медицинских наук Цаура Г.А. заверяю
Начальник отдела по управлению персоналом
ГАУЗ Свердловской области
«Областная детская клиническая больница»

С.В. Степухов

17 мая 2021 года

Адрес места работы Цаура Г.А

620149 Екатеринбург, улица Серафимы Дерябиной, 32

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области
«Областная детская клиническая больница»

сайт www.odkb.ru

телефон 8-343-231-91-01

e-mail tsaurga@mis66.ru

