

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, главного врача, заведующего отделением гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии, доцента кафедры гематологии и клеточных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Литвинова Дмитрия Витальевича на автореферат диссертационной работы Шервашидзе Мери Алексеевны на тему: «Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Современная программная химиотерапия ОЛЛ у детей позволила добиться многолетних ремиссий и выздоровления у 90% пациентов. Тем не менее, диагностируемые рецидивы и рефрактерное течение заболевания диктуют необходимость выявления дополнительных методов оценки эффективности проводимого лечения и создания протоколов терапии, предполагающих возможность рестратификации пациента с ОЛЛ из одной группы риска в другую. Подобный подход позволяет в оптимальные сроки интенсифицировать терапию и предотвратить формирование резистентных субклонов опухоли, которые впоследствии дают начало рецидиву ОЛЛ.

Одним из методов, направленных на более точное определение ремиссии при ОЛЛ, стала оценка популяции бластных клеток, которая находится за пределами возможностей светооптического уровня диагностики – минимальной остаточной болезни (МОБ), персистенция которой коррелирует с вероятностью развития рецидива ОЛЛ. В связи с этим, изучение МОБ в качестве фактора риска рецидива и прогностического значения МОБ при ОЛЛ на различных этапах терапии является актуальной и важной задачей, не достаточно освещенной в отечественных научных публикациях. В диссертационной работе Шервашидзе М.А. рассматривается роль МОБ на этапах индукции и постиндукционной терапии В-линейного ОЛЛ по протоколу ALL-IC BFM 2009.

Сохранение МОБ-позитивного статуса на 15 и 33 дни индукции ремиссии позволило перевести 12,3% пациентов из группы среднего риска в группу высокого риска, а также 19,5% пациентов из группы стандартного риска в группу среднего.

Подобная своевременная интенсификация терапии позволила получить 5-летнюю ОВ у  $88,8 \pm 4,5\%$  пациентов В-линейным ОЛЛ группы среднего риска,  $78,2 \pm 9,8\%$  - высокого и  $100\%$  - стандартного риска при проведении терапии по протоколу ALL-IC BFM 2009.

Важным разделом диссертационной работы Шервашидзе М.А. стало определение значения МОБ на постиндукционном этапе лечения (на 78 день терапии). Так, в группе больных высокого риска при сохранении МОБ-положительного статуса к 78 дню терапии БСВ составила —  $53,3 \pm 24,8\%$ , БРВ —  $66,7 \pm 27,2\%$ , тогда как у пациентов с В-линейным ОЛЛ и МОБ-негативным статусом БСВ и БРВ были  $100\%$  ( $p < 0,05$ ). На основании полученных данных автор делает важное предположение о том, что в группе больных с МОБ-положительным статусом к 78 дню лечения, возможно, следует модифицировать последующее лечение за счет включения таргетных препаратов (например, блинатумомаба).

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования — 117 пациентов, комплексной методикой обследования и лечения, применением современных способов статистической обработки данных. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным целям и задачам. Основные результаты исследования отражены в 14 научных статьях, из них 13 — в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Замечаний по автореферату нет.

На основании представленного автореферата можно заключить, что диссертационная работа Шервашидзе М.А. «Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» может считаться законченным научно-квалификационным трудом. Шервашидзе Мери Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, так как ее диссертационная работа полностью соответствует п. 9, п. 10, п. 11, п. 13 и п. 14 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями).

Доктор медицинских наук (шифр 3.1.6 – онкология, лучевая терапия и 3.1.28 – гематология и переливание крови), главный врач, заведующий отделением гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии, доцент кафедры гематологии и клеточных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Литвинов Дмитрий Витальевич

Подпись кандидата медицинских наук Литвинова Дмитрия Витальевича заверяю

И.о. начальника отдела кадров ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Кедрова Анна Борисовна



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г.Москва, ГСП-7, ул.Саморы Машела, д.1

Тел.: +7 (495) 287 50 24, факс: +7 (495) 664 70 90, e-mail: [info@fnkc.ru](mailto:info@fnkc.ru)

« 07 » марта 2024г.



## **ОТЗЫВ**

**кандидата медицинских наук, доцента, заведующего отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» Бронина Глеба Олеговича на автореферат диссертационной работы Шервашидзе Мери Алексеевны на тему: «Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

В структуре заболеваемости детского населения злокачественными опухолями острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место. Терапия данного заболевания за последние 50 лет претерпела значительные изменения, совершенствовались программы полихимиотерапии, появлялись новые данные об особенностях биологии острого лейкоза. Важным этапом в успешном лечении ОЛЛ стало использование минимальной остаточной болезни (МОБ) для оценки эффективности терапии.

Большинство современных терапевтических протоколов лечения ОЛЛ в качестве основного вектора своего дальнейшего совершенствования избрали не наращивание интенсивности за счет доз и режимов введения цитостатиков, а оптимальный подбор терапии для конкретной когорты пациентов, с учетом факторов прогноза. Новые подходы к стратификации больных по группам риска и определение прогноза заболевания на разных этапах терапии занимают центральное место в структуре современного протокольного лечения В-линейного ОЛЛ у детей, как наиболее частого иммуноподварианта данной патологии.

Несмотря на то, что МОБ является ключевым стратифицирующим критерием в протоколах терапии ОЛЛ и у детей, и у взрослых оценки выживаемости в зависимости от уровня МОБ на ранних и на поздних этапах

протокола не проводилось. Анализ эффективности проводимой терапии с учетом индукционного и постиндукционного уровня МОБ позволяет прогнозировать вероятность развития рецидива и индивидуализировать терапию, выбирая оптимальную по эффективности и токсичности протокола.

В автореферате диссертационной работы Шервашидзе М.А. полно и подробно описана методология использования МОБ как инструмента стратификации пациентов на группы риска при проведении терапии ОЛЛ по одному из наиболее современных протоколов ALL IC-BFM 2009.

Научная новизна проведенного исследования заключается в определении роли МОБ как предиктора прогноза на разных этапах терапии В-линейного ОЛЛ. Впервые в России проведен анализ МОБ на постиндукционном этапе лечения. Выделена группа пациентов высокого риска, демонстрировавших МОБ-негативную ремиссию и сохранивших ее на 78 день, БРВ у которых составила 100%. Использование МОБ для определения группы риска на 15 и 33 день позволило обосновать интенсификацию терапии при неоптимальном ответе на данных контрольных этапах протокола.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования – 117 пациентов с В-линейным ОЛЛ. Период наблюдения составил более 10 лет, что также позволяет подтвердить достоверность полученных результатов. Проведенный статистический анализ был корректен и адекватен, с использованием современных методов и инструментов медицинской статистики. Автором опубликовано 14 печатных работ, 13 из которых – в журналах перечня ВАК, рекомендованных Минобрнауки.

Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют классической форме, целиком и полностью отражают структуру и содержание диссертации. Сформулированные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и задачам и подтверждают полученные в исследовании результаты. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

На основании представленного автореферата можно заключить, что диссертационная работа Шервашидзе М.А. «Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» может считаться законченным научно-квалификационным трудом. В диссертационной работе решена задача, имеющая важное значение для детской онкологии: улучшение выживаемости больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Таким образом, Шервашидзе М.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, ее диссертационная работа полностью соответствует п. 9, п. 10, п. 11, п. 13 и п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024, от 01 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539).

К.м.н., доцент, заведующий отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»



Бронин Глеб Олегович

*Согласен на сбор, обработку, хранение  
и передачу моих персональных данных*

*05.04.24г.*

Подпись к.м.н. Бронина Г.О. «заверяю»

Зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»



Анджель Андрей Евгеньевич

*Согласен на сбор, обработку, хранение  
и передачу моих персональных данных*



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9, тел.: +7 (495) 653-90-28, email: [mdgkb@zdrav.mos.ru](mailto:mdgkb@zdrav.mos.ru), <https://mosgorzdrav.ru/mdgkb>