

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4

тел +7 (495) 612-21-23

факс +7 (495) 612-42-52

E-mail: director@blood.ru

28.04.2020. № 07н

на _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор Савченко В.Г.



2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Бондаренко Сергея Николаевича на тему:

«Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в
программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых», представленной на
соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.21. – гематология и переливание крови.

Актуальность темы.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – один из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний системы крови у взрослых. Долгосрочные результаты лечения ОМЛ взрослых в течение последних лет, несмотря на совершенствование сопроводительной терапии и появления новых препаратов, принципиально не изменились. В среднем 5-летняя общая выживаемость больных в возрасте до 60 лет по данным больших кооперативных исследовательских групп составляет 35–50%,

варьируя от 10 до 90% в зависимости от молекулярно-генетических особенностей ОМЛ. При лечении пожилых пациентов ОМЛ 5-летняя выживаемость не превышает 10–12%. В настоящее время ОМЛ является основным показанием для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), как одного из самых эффективных методов лечения. С каждым годом увеличивается количество алло-ТГСК за счет расширения показаний для пациентов старшего и пожилого возраста вследствие появления новых режимов кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Однако внедрение алло-ТГСК у взрослых пациентов с ОМЛ независимо от возраста лимитировано большим спектром осложнений как раннего, так и позднего периодов. Таким образом, необходимость индивидуализированного определения показаний к проведению алло-ТГСК при ОМЛ, особенно в первой ремиссии, требует дальнейшего изучения ввиду выраженной гетерогенности факторов влияния на отдалённые результаты, поэтому диссертационная работа Бондаренко С.Н. является актуальной для улучшения результатов терапии ОМЛ взрослых.

Научная новизна основных выводов и результатов.

Диссертационное исследование включает анализ результатов лечения более 500 пациентов ОМЛ, которым проводилась программная химиотерапия (ХТ) и алло-ТГСК. Размер выборки является репрезентативным для поставленных задач. Диссертационная работа состоит из ретроспективных и проспективных исследований.

В данном исследовании представлены результаты лечения большой когорты пациентов с ОМЛ в рамках одного центра. В первой ремиссии алло-ТГСК выполнена 50% пациентам, во второй ремиссии 20% пациентам и вне ремиссии находилось 30% больных. Автором показано, что алло-ТГСК не имеет преимуществ у пациентов в первой ремиссии при благоприятной прогностической группе риска ELN2017 по сравнению со стандартной ХТ, тогда как у пациентов неблагоприятной прогностической группы алло-ТГСК - единственная терапевтическая опция, позволяющая рассчитывать на излечение. В промежуточной прогностической группе алло-ТГСК является стандартом лечения в первой ремиссии ОМЛ при

наличии совместимого родственного донора, однако в данной работе продемонстрировано достижение сопоставимой общей выживаемости после трансплантации от совместимого родственного донора, так и от совместимого 10/10 и 9/10 неродственного донора, что позволило значительно расширить показания для алло-ТГСК при ОМЛ.

В проспективной части диссертации проведено сравнение двух вариантов миелоаблативного кондиционирования и двух вариантов профилактики РТПХ. Показано преимущество кондиционирования на основе флударабина и бусульфана и профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфида за счет снижения трансплантационной летальности, как в первой, так и в большей степени во второй ремиссии ОМЛ.

При сравнении влияния уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) показано, что частота рецидивов у пациентов с детектируемой МОБ значимо выше во второй ремиссии, чем в первой, тогда как при достижении МОБ негативного статуса перед алло-ТГСК, частота рецидивов после трансплантации в первой и второй ремиссии не отличается.

В рамках диссертационного исследования был апробирован новый метод аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после немиелоаблативного кондиционирования с целью достижения транзитного микрохимеризма (микро-ТГСК) у пожилых пациентов ОМЛ. На основании полученных результатов можно показано, что при наличии противопоказаний к проведению алло-ТГСК пациентам старшего возраста микро-ТГСК может рассматриваться в качестве эффективной и безопасной альтернативы ХТ.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, в определении показаний к проведению алло-ТГСК у пациентов различных молекулярно-генетических прогностических групп с учетом современных режимов кондиционирования и профилактики РТПХ вне зависимости от типа донора и возраста пациента.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается большим объемом исследований на ретроспективном и проспективном этапах и репрезентативной выборкой пациентов. В процессе работы использованы современные и адекватные методы статистической обработки. Полученные выводы обоснованы и вытекают из поставленных задач.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация четко структурирована, состоит из 8 глав, включающих обзор литературы, методы, результаты собственных исследований и их обсуждение. Работа хорошо иллюстрирована. Работа включает 55 таблиц и 82 рисунка. Библиографический указатель содержит 334 работы, в том числе 33 отечественных и 301 зарубежных авторов.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат Бондаренко С.Н. полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеизложенное позволяет сделать **вывод**: диссертация Бондаренко Сергея Николаевича «Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Афанасьева Б.В., является научной квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема роли алло-ТГСК в терапии ОМЛ взрослых пациентов, что имеет важное значение для гематологии.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., с изменениями №335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает

присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21. – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на Ученом совете ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 4 от 28 апреля 2020 г.

Заместитель Генерального Директора
по научной работе и инновациям, заведующая отделом
парапротеинемических гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
(125167, г. Москва, Новый Зыковский пр. д.4,
тел: 8(495)612-42-52, director@blood.ru)
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности – 14.01.21 – гематология и переливание крови)

Менделеева Л.П.

Подпись Менделеевой Л.П. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России,
Кандидат медицинских наук



Дзулакян У.Л.