

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Бондаренко Сергея Николаевича

«Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых»,

представленной к защите на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальности

«Гематология и переливание крови» (14.01.21).

Актуальность темы исследования

Несмотря на несомненные достижения в диагностике и понимании патогенеза острых миелоидных лейкозов, результаты их лечения все еще неутешительны. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – один из наиболее эффективных методов лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Алло-ТГСК – не имеет перекрестной резистентности с химиотерапией и таргетными препаратами и обеспечивает высокий уровень контроля заболевания, поэтому количество трансплантаций при ОМЛ неуклонно растет. Тем не менее, до настоящего времени основным лимитирующим фактором, ограничивающим применение алло-ТГСК, является трансплантационная летальность. Поэтому выявление прогностических факторов ОМЛ и определение на их основе показаний к выполнению алло-ТГСК, а также разработка более эффективных и безопасных режимов кондиционирования, методов профилактики РТПХ и сопроводительной терапии является важным механизмом улучшения результатов алло-ТГСК при ОМЛ. Диссертационная работа Бондаренко С.Н. посвящена решению актуальной задачи по определению роли алло-ТГСК в терапии ОМЛ взрослых.

Цель и задачи работы соискателем сформулированы четко и полностью отражают содержание исследования.

Научная новизна исследования

В работу были включены более 500 взрослых пациентов с ОМЛ, таким образом, диссертационное исследование является одним из самых крупных одноцентровых исследований не только по российским, но и по мировым стандартам. На базе данного материала проведен анализ хромосомных и молекулярно-генетических аномалий, на основе которых пациенты были стратифицированы на три прогностических группы риска согласно классификации ELN2017, что является наиболее современным подходом для определения индивидуального прогноза. Продемонстрирована сопоставимая эффективность алло-ТГСК в первой и во второй ремиссии у пациентов благоприятной прогностической группы. Тогда как частота рецидивов у пациентов неблагоприятной группы риска остается основной причиной неудач терапии, что говорит о высокой прогностической значимости изучения биологических аспектов ОМЛ.

В настоящее время оценка эффективности терапии не может ограничиваться только констатацией морфологической ремиссии. Определение минимальной остаточной, или определяемой, болезни является важным инструментом персонализированного прогноза. На исследуемой когорте пациентов было продемонстрировано увеличение общей выживаемости при проведении алло-ТГСК в негативном статусе минимальной остаточной болезни за счет более низкой частоты рецидивов, особенно в первой ремиссии.

Особого внимания заслуживают данные об отсутствии влияния возраста пациента и типа донора на общую выживаемость после алло-ТГСК при ОМЛ взрослых.

Модификация миелоаблативного режима кондиционирования и использование нового метода профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида позволили улучшить общую выживаемость всей когорты пациентов за счет уменьшения трансплантационной летальности.

Тем не менее, несмотря на совершенствование метода трансплантации и расширения показаний к его применению, основным фактором, определяющим долгосрочную выживаемость после алло-ТГСК является ремиссионный статус ОМЛ.

Перспективная часть исследований посвящена новому методу клеточной терапии ОМЛ для пожилых пациентов - трансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток с транзиторным приживлением. Двухлетняя выживаемость в исследуемой группе составила 42% по сравнению с 23% после химиотерапии. В качестве возможных механизмов противоопухолевого эффекта данного вида трансплантации обсуждаются как прямое цитотоксическое действие аллореактивных Т-лимфоцитов и НК-клеток, так и активация CD4⁺-клетками донора CD8⁺ и антиген-презентирующих клеток хозяина.

Практическая значимость исследования

Разработан алгоритм определения целесообразности и возможности выполнения алло-ТГСК взрослым пациентам ОМЛ различных прогностических групп. Полученные результаты позволяют расширить показания для выполнения различных вариантов алло-ТГСК при ОМЛ.

Реализация и апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы отражены в 69 статьях, из них 57 в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты диссертации доложены на многих российских и международных конференциях, симпозиумах.

Положения диссертации внедрены в практическую работу отделений трансплантации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России, ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница № 1. Материалы диссертационной работы вошли в учебные материалы кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.

И. П. Павлова, в учебные материалы для студентов кафедры госпитальной и факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Бондаренко Сергея Николаевича написана в традиционном стиле. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 277 страницах, 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.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Какие были показания для выполнения алло-ТГСК в первой ремиссии у пациентов благоприятной прогностической группы?
2. По каким причинам пациентам неблагоприятной прогностической группы алло-ТГСК выполнялась во второй ремиссии?

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат Бондаренко С.Н. полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Бондаренко Сергея Николаевича «Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в

которой на основании результатов выполненных исследований, решена принципиальная для гематологии проблема, а именно: совершенствования метода алло-ТГСК в лечении взрослых пациентов ОМЛ.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Бондаренко С.Н., выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Афанасьева Б.В., 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.

8 мая 2020 г.

Официальный оппонент
Доктор биологических наук,
Руководитель лаборатории молекулярной генетики
ФБГУ «Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии ФМБА России»
Мартынкевич Ирина Степановна
Специальность «Гематология и переливание крови» (14.01.21)

Подпись Мартынкевич Ирины Степановны заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России



д.м.н. Павлова И.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического
агентства»

191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-ая Советская, д.16, тел. +7(812)717-07-97;
e-mail: mis2907@mail.ru, сайт: www.bloodscience.ru