



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»**
(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

ОТЗЫВ

**официального оппонента на работу Бондаренко Сергея Николаевича на
тему «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 14.01.21. – гематология и переливание крови.**

Актуальность темы.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) в настоящее время наиболее частое показание для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у взрослых. В последние годы рост числа алло-ТГСК при ОМЛ происходит преимущественно за счет трансплантации от альтернативных (неродственных и гаплоидентичных) доноров и в первой ремиссии заболевания, ориентируясь на генетическую группу риска. Это обусловлено высоким противолейкемическим эффектом алло-ТГСК, по сравнению с стандартной химиотерапией. Однако высокий уровень осложнений, связанных с проведением алло-ТГСК, и, в первую очередь, вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) делают актуальным постоянный пересмотр показаний к назначению этого метода лечения и совершенствование технологии трансплантации.

Научная новизна и практическая значимость.

Работа Бондаренко С.Н. основана на ретроспективном и проспективном анализе отдаленных результатов лечения более 500 взрослых пациентов с диагнозом ОМЛ, из которых более 450 получили алло-ТГСК, что делает представленное исследование наиболее крупным в данной категории. Оценено влияние таких общепринятых факторов, как статус ремиссии и молекулярно-генетическая прогностическая группа риска. Наряду с этим

проведен проспективный анализ влияния персистенции минимальной остаточной болезни на частоту рецидивов и общую выживаемость пациентов после алло-ТГСК. Показано, что использование миелоаблативного режима кондиционирования снижает вероятность рецидива после трансплантации, однако приводит к увеличению частоты осложнений, в результате чего общая выживаемость остается сопоставимой как при миелоаблативном кондиционировании, так и при кондиционировании с редуцированной интенсивностью и токсичностью.

Помимо частоты рецидивов, основной причиной неудач после алло-ТГСК является развитие острой РТПХ 4 степени. С целью снижения частоты этого фатального осложнения на данной когорте пациентов был проведен проспективный сравнительный анализ двух методов профилактики РТПХ: «классического» и инновационного, с использованием посттрансплантационного циклофосфида в высокой дозе. Использование нового метода позволило снизить как частоту острой РТПХ 4 степени с 10% до 3%, так и частоту развития такого тяжелого осложнения позднего посттрансплантационного периода, как хроническая РТПХ средней и тяжелой степени. Важно отметить, что изменение метода профилактики не привело к увеличению частоты рецидивов.

Впервые проведен анализ наиболее прогностически неблагоприятной группы пациентов с резистентным течением ОМЛ, которая составляет по данным международных регистров до 30% от числа всех трансплантаций. Показана нецелесообразность проведения противорецидивной терапии при констатации рецидива непосредственно перед запланированной алло-ТГСК и невысоком уровне blasts при удовлетворительном соматическом состоянии пациента, позволяющем провести миелоаблативное кондиционирование.

Заслуживает внимания проведенный подробный анализ токсичности режимов кондиционирования различной интенсивности. Показано отсутствие достоверного влияния интенсивности кондиционирования на сроки приживления и частоту развития острой и хронической РТПХ. Частота

инфекционных осложнений и уровень трансплантационной летальности в целом не различались, что обусловлено дифференцированным подходом к интенсивности режима кондиционирования, исходя из груза сопутствующей соматической патологии (индекса коморбидности) реципиента.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, в оптимизации показаний к проведению алло-ТГСК у взрослых пациентов ОМЛ, внедрению новых режимов кондиционирования и методом профилактики РТПХ. Полученные результаты позволяют существенно увеличить частоту применения данного метода терапии и снизить риск развития инвалидизирующих осложнений. Таким образом решены важнейшие практические задачи: повышение доступности и безопасности метода.

Реализация и апробация результатов исследования.

Основные результаты диссертации отражены в 69 статьях, из них 57 в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты диссертации доложены на многих Российских и Международных конференциях.

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.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа состоит из 8 глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов. Диссертация 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.

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.

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 совершенствования подходов к лечению ОМЛ у взрослых с помощью аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, 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.

Официальный оппонент:

заместитель генерального директора

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

д.м.н., профессор

(тел.: +7(495)6647078, e-mail: mmaschan@yandex.ru)

М.А. Масчан

Подпись д.м.н. Масчана Михаила Александровича заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,

д.м.н., профессор

«12» мая 2020 г.



Е.А. Спиридонова