

Сведения о результатах публичной защиты

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

Решением диссертационного совета Д 208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.09.2020г., протокол № 120, **Бондаренко Сергею Николаевичу** присуждена ученая степень доктора медицинских наук по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови. Присутствовали 20 членов диссертационного совета, из них по специальностям 14.01.21 – гематология и переливание крови – 6.

Результаты голосования: за – 20, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

	Ф.И.О.		Специальность
1	Трофимов Василий Иванович (председатель)	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
2	Смирнов Алексей Владимирович (зам.председателя)	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
3	Марченко Валерий Николаевич (ученый секретарь)	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
4	Байков Вадим Валентинович	Доктор медицинских наук, доцент	14.01.21 медицинские науки
5	Бондаренко Борис Борисович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
6	Добронравов Владимир Александрович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
7	Есаян Ашот Мовсесович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
8	Зарайский Михаил Игоревич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки

9	Зубаровская Людмила Степановна	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки
10	Каюков Иван Глебович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
11	Климко Николай Нико- лаевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки
12	Кучер Анатолий Григорьевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
13	Лукичев Борис Георгиевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
14	Мамаев Николай Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки
15	Минеев Валерий Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки
16	Моисеев Сергей Иванович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.21 медицинские науки
17	Нагибович Олег Александрович	Доктор медицинских наук, доцент	14.01.29 медицинские науки
18	Румянцев Александр Шаликович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
19	Шишкин Александр Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.29 медицинские науки
20	Эмануэль Владимир Леонидович	Доктор медицинских наук, профессор	14.01.04 медицинские науки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.090.01 НА БАЗЕ
ФГБОУ ВО «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕ-
ДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИ-
НИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИС-
СЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 14 сентября 2020 протокол № 120
о присуждении Бондаренко Сергею Николаевичу, гражданину РФ, ученой степени
доктора медицинских наук.

Диссертация: «Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых» по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, принята к защите «27» февраля 2020 года, протокол N 114 диссертационным советом Д208.090.01 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; 197022, ул. Льва Толстого, дом 6-8, Санкт-Петербург; Приказ о создании диссертационного совета № 401-НК от 12.08.2013 года.

Соискатель Бондаренко Сергей Николаевич, 1967 года рождения; в 1991 году окончил Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт имени И. И. Мечникова; диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Эффективность интенсивной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов множественной миеломой» защитил в 2006 году в диссертационном совете Д 208.090.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации.

Работает заместителем директора по лечебной работе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой, доцентом кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Научный консультант:

Афанасьев Борис Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета последипломного обучения, директор клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П. Павлова Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Сергей Вячеславович Семочкин - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Михаил Александрович Масчан - доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора, директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»;

Ирина Степановна Мартынкевич - доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Российская научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»,

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России в своем положительном заключении, утвержденном генеральным директором, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Савченко Валерием Григорьевичем и подписанном доктором медицинских наук, профессором, заместителем Генерального Директора по науке и инновациям, заведующая отделом парапротеинемических гемобластозов Менделеевой Ларисой Павловной указало, что диссертационная работа Бондаренко С.Н. является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится всесторонний анализ и научное обоснование значения и показаний к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови при лечении взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом, в совокупности являющиеся научным достижением, обладающим существенным вкладом в повышение качества гематологической помощи в стране. Принципиальных замечаний по работе нет.

Диссертация Бондаренко С.Н. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения ей искомой степени.

Соискатель имеет 133 печатные работы, из них по теме диссертации опубликовано 68 научные работы, в том числе 57 - в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Бондаренко, С.Н. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии / С.Н. Бондаренко, Е.В. Семенова, В.Н. Вавилов, Н.В. Станчева, Е.В. Морозова и др. // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 7. – С. 18–25. Проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости, изучены осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах в первой ремиссии. Личное участие: 6 страниц из 8 страниц.
2. Бондаренко, С.Н. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелобластным лейкозом – роль ремиссии при различных режимах кондиционирования. / С.Н. Бондаренко, Н.В. Станчева, В.Н. Вавилов, С.В. Разумова, Т.Л. Гиндина и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 1. – S1. – С. 14–15. В работе проанализирована частота рецидивов и характер осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах в зависимости от интенсивности режимов кондиционирования. Личное участие: 2 страницы из 2 страниц.
3. Бондаренко, С.Н. Эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с миелоаблативным режимом и режимом кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом / С.Н. Бондаренко, С.В. Разумова, Н.В. Станчева, Е.В. Семёнова, О.А. Слесарчук и др. // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 396–403. Проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости, изучены осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при острых

миелоидных лейкозах в зависимости от интенсивности режимов кондиционирования. Личное участие: 6 страниц из 8 страниц.

4. Бондаренко, С.Н. Сравнение эффективности химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии у взрослых / С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, И.А. Самородова, Т.Л. Гиндина, М.А. Кучер и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 66–80. Проанализированы результаты химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе в первой ремиссии у взрослых. Личное участие: 4 страницы из 5 страниц.

5. Bondarenko, S.N. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with acute lymphoblastic leukemia / S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, O.A. Slesarchuk, E.I. Darskaya, K.A. Ekushev et al. // Cellular Therapy and Transplantation. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 12–20. В работе изучены осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от интенсивности режимов кондиционирования, типа донора, источника трансплантата и стадии острого лейкоза. Личное участие: 7 страниц из 9 страниц.

6. Бондаренко, С.Н. Эффективность и токсичность блинатумомаба при остром В-лимфобластном лейкозе / С.Н. Бондаренко, Е.Н. Паровичникова, А.А. Масчан, О.Ю. Баранова, Т.В. Шелехова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № S1. – С. 16. Показана значимость достижения ремиссии резистентного и рецидивирующего острого лейкоза перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Личное участие: 100%.

7. Бондаренко, С.Н. Эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе в зависимости от стадии заболевания / С.Н. Бондаренко, Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, В.Н. Вавилов, Т.Л. Гиндина и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 1 S1. – С. 14. В работе изучены осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от стадии острого лейкоза. Личное участие: 100%.

8. Бондаренко, С.Н. Эффективность и токсичность блинатумомаба у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза / С.Н. Бондаренко, А.А. Масчан, Т.В. Шелехова, В.А. Доронин, Н.В. и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 528–529. Проанализированы результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после достижения ремиссии острого лейкоза с использованием современных таргетных препаратов. Личное участие: 100%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: от заместителя директора по научной работе ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», доктора медицинский наук, профессора Бессмельцева С.С., главного внештатного специалиста гематолога г.Москвы, заместителя главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», доктора медицинский наук, профессора Птушкина В.В., заведующей отделением гематологии Свердловской областной клинической больницы №1, кандидата медицинских наук Константиновой Т.С., заведующей отделением химиотерапии и ТКМ Кировского научно-исследовательского института гематологии и перелива-

ния крови ФМБА, кандидата медицинских наук Зориной Н.А., начальника кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», доктора медицинских наук, профессора Тыренко В.В., все дали положительные отзывы о диссертации, без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован научным вкладом в гематологию, в том числе в изучение злокачественных заболеваний системы крови.

Диссертационный совет отмечает наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем, оценённые на достоверность и новизну.

Установлено определяющее влияние ремиссионного статуса острого миелоидного лейкоза на момент аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на общую и безрецидивную выживаемость вне зависимости от возраста пациента, типа донора, источника трансплантата и интенсивности режима кондиционирования

Получены данные о положительном влиянии хронической РТПХ, миелоаблативного режима кондиционирования и профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида на общую и безрецидивную выживаемость при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток вне ремиссии острого миелоидного лейкоза

Определены показания к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом в первой или второй ремиссии в зависимости от молекулярно-генетической прогностической группы.

Продемонстрированы сопоставимые результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови у взрослых в ремиссии острого миелоидного лейкоза после миелоаблативного режима кондиционирования и режима со сниженной интенсивностью

Установлены факторы высокого риска рецидива острого миелоидного лейкоза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови у взрослых: низкая эффективность предшествующей химиотерапии, неблагоприятная молекулярно-генетическая прогностическая группа, тип донора.

Выявлена прогностическая ценность определения уровня минимальной остаточной болезни перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом в первой и второй ремиссии.

Доказана эффективность микротрансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов старшей возрастной группы при наличии противопоказаний к проведению аллотГСК.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

Обоснована необходимость проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом в первой в неблагоприятной и промежуточной молекулярно-генетической прогностической группе вне зависимости от типа донора.

Установлена необходимость проведения миелоаблативного кондиционирования в сочетании с профилактикой РТПХ на основе посттрансплантационного

циклофосфида при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток вне ремиссии лейкоза.

Определена роль нового метода профилактики реакции «трансплантат против хозяина» при различных вариантах аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от стадии лейкоза.

Выявлено определяющее значение ремиссионного статуса, типа донора и молекулярно-генетической прогностической группы на частоту рецидивов острых лейкозов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Установлено, что интенсивность режима кондиционирования позволяет снизить частоту рецидивов у пациентов у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом при наличии минимальной остаточной болезни перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Разработан алгоритм риск-адаптированной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов старшей возрастной группы.

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений трансплантации ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова», ФГБУН КНИИ-ГИПК 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 факкультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что Идеи базируются на использовании современных методов сбора и обработки исходной информации, широкого спектра клинических данных и лабораторных исследований.

Включено достаточное количество больных острыми миелоидными лейкозами после химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Использован спланированный дизайн исследования, включавший ретроспективную и проспективную фазы.

Обеспечена достаточная длительность исследования для оценки отдаленных результатов и исходов.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, адекватный набор стандартно оцениваемых показателей и исходов, методы статистической обработки, соответствующие современному уровню науки и адекватные поставленным задачам, соблюдены принципы доказательной медицины.

Личный вклад соискателя состоит в планировании, выборе дизайна и методов исследования, анализе научной литературы, посвященной проблемам аллогенной трансплантации, подборе групп больных острыми миелоидными лейкозами. Автором были сформированы базы клинических данных по отдельным клиническим группам больных; проведен статистический анализ, обобщены и интерпретированы полученные результаты. Личное участие автора в получении научных результатов подтверждено научными консультантами, заключением членов проблемной комиссии и диссертационного совета Д.208.090.01., ознакомившимися с первичной документацией проведенных исследований.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, и по своей актуальности, новизне и высокой практической значимости соответствует критериям, установленным п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 01 октября 2018 г. № 1168), а её автор Бондаренко С.Н. достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21-гематология и переливание крови.

При проверке текста диссертации и анализе опубликованных работ, в которых изложены основные научные результаты диссертации, недостоверных сведений не выявлено.

На заседании 14 сентября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Бондаренко С.Н. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них по специальности 14.01.21- гематология и переливание крови 6 докторов наук, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «ЗА» присуждение ученой степени – 20, «ПРОТИВ» присуждения ученой степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

14 сентября 2020 года



В.И.Трофимов

В.Н. Марченко