

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ГЕМАТОЛОГИИ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4.

E-mail: [director@blood.ru](mailto:director@blood.ru)

тел +7 (495) 612-21-23

факс +7 (495) 612-96-48

№ \_\_\_\_\_

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_



«Утверждаю»

Директор ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Минздрава России

академик РАН, профессор В.Г.Савченко

« 17 » 02 2020 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ О НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ  
ЗНАЧИМОСТИ**

на диссертационную работу Самородовой Ирины Анатольевны на тему:  
«Эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии у больных острым миелоидным лейкозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

**Актуальность диссертационной работы**

Эффективность лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) остается актуальной темой уже много лет, учитывая, что, фактически, за тридцать лет, с момента введения в практику курса химиотерапии 7+3, мало что изменилось в терапии ОМЛ. Но в последние годы успехи в изучении патогенеза ОМЛ и появление новых препаратов позволили увеличить частоту и продолжительность ремиссий при ОМЛ. Однако насущной проблемой остается высокая частота рецидивов ОМЛ и, поэтому, вопрос эффективного способа сохранения ремиссии остается открытым. Основными направлениями в сохранении ремиссии при ОМЛ в настоящее время являются химиотерапия (ХТ) и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Выполнение курсов консолидации ремиссии с использованием цитарабина в высоких дозах не всегда реализуемо из-за риска развития тяжелых токсических и инфекционных осложнений. Более того, по данным многочисленных международных исследований показано, что, несмотря на меньшее число рецидивов при проведении высокодозной консолидации, преимущество в общей выживаемости не получено по причине высокой токсичностью высокодозных схеме ХТ. В связи с чем необходимость применения цитарабина в высоких дозах остается дискуссионной. Тем не менее дозы и количество циклов, способных обеспечить максимальную продолжительность ремиссии и жизни пациентов, до сих пор не установлены. В настоящее время основным методом, позволяющим достигать хороших долгосрочных результатов в терапии ОМЛ, особенно у пациентов из группы неблагоприятной цитогенетического риска, остаётся алло-ТГСК. Выполнение алло-ТГСК в первой ремиссии имеет бесспорное преимущество по безрецидивной выживаемости в сравнении с любыми другими методами лечения, однако сопряжено с трудностями подбора совместимого донора, а также сопровождается рядом тяжелых посттрансплантационных осложнений, отрицательно сказывающихся на общей выживаемости пациентов.

Многие годы вопрос применения в терапии ОМЛ трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), давно и с успехом применяющейся в терапии лимфопролиферативных заболеваний, изучается различными исследовательскими группами. Ауто-ТГСК не требует подбора донора и не сопровождается столь серьезными посттрансплантационными осложнениями, как алло-ТГСК, но и эффективность ее при ОМЛ значительно ниже, в первую очередь за счет отсутствия эффекта «трансплантат против лейкоза». Тем не менее по данным некоторых исследовательских групп ауто-ТГСК позволяет достичь БРВ и ОВ сопоставимой с алло-ТГСК у части пациентов с ОМЛ в первой ремиссии.

Таким образом, отсутствие четкого места ауто-ТГСК в алгоритме лечения ОМЛ определяет актуальность диссертационной работы Самородовой Ирины Анатольевны, преследующей цель определить оптимальные по эффективности методы консолидации, включая ауто-ТГСК, в разных группах пациентов.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

В представленной диссертационной работе на репрезентативной группе взрослых больных ОМЛ в первой ремиссии оценена эффективность и отдаленные результаты терапии консолидации ремиссии, в том числе, впервые, с применением ауто-ТГСК в качестве одного из этапов лечения. Автором впервые проведен сравнительный land-mark

анализ эффективности ауто-ТГСК и различных схем ХТ в консолидации ремиссии у пациентов, которые прожили в ремиссии до медианы срока выполнения ауто-ТГСК, что позволяет выполнить корректный сравнительный анализ и получить достоверные результаты. Проведена подробная оценка влияния факторов прогноза и доз-интенсивности курсов консолидации на выживаемость пациентов. Также впервые выделена группа пациентов, для которых в зависимости от эффективности индукционного этапа лечения, лабораторных показателей в дебюте заболевания и цитогенетических характеристик группы, проведение ауто-ТГСК позволяет достичь наилучших результатов как общей, так и безрецидивной выживаемости, то есть в ходе работы определены показания и сроки выполнения ауто-ТГСК в качестве этапа консолидации у пациентов с ОМЛ.

#### **Достоверность результатов исследования и обоснованность выводов**

Работа И.А.Самородовой выполнена на большом клиническом материале: проведен ретроспективный комплексный анализ клинических, лабораторных и молекулярно-генетических показателей и результатов лечения 135 больных ОМЛ (с 2005 по 2014 год).

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Самородовой Ирины Анатольевны основаны на результатах обследования и лечения значительного числа пациентов с ОМЛ, которые были обработаны с применением современных методов статистической обработки и не вызывают сомнений. Сформулированные выводы и выносимые на защиту положения полностью обоснованы содержанием работы и следуют из ее результатов.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов**

Результаты, полученные И.А.Самородовой в ходе выполнения научно-исследовательской работы, имеют несомненную научную и практическую значимость. Комплексная оценка результатов позволила сформулировать принципиальные критерии для выбора тактики терапии консолидации ремиссии, в том числе с применением ауто-ТГСК, у больных ОМЛ разных прогностических групп. Проведенная работа открывает перспективы дальнейшей разработки оптимальных протоколов лечения пациентов с ОМЛ в первой ремиссии, при которых существует наибольшая вероятность достижения длительной безрецидивной выживаемости.

Полученные автором данные являются основанием для дальнейшего научного исследования и, в частности, изучения эффективности применения ауто-ТГСК в качестве

этапа консолидации ремиссии ОМЛ, в том числе в составе комплексного терапевтического подхода с включением новых таргетных препаратов, таких как мидостаурин, гемтузумаб озогомицин, венетоклакс и др.

Внедрение данных диссертационного исследования Ирины Анатольевны в практическое здравоохранение создает условия для решения такой важной социальной задачи, как сохранение долгосрочных ремиссий у больных ОМЛ. Результаты соискателя могут быть рекомендованы для внедрения в гематологические центры, оказывающих такой вид высокотехнологичной специализированной медицинской помощи, как высокодозная ХТ и имеющих ресурс для проведения афереза и хранения заготовленных стволовых клеток крови.

Значимость результатов, полученных Самородовой И.А., для практического использования подтверждается внедрением основных положений и результатов работы в практическую и научно-исследовательскую работу клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, отделений онкогематологии №2 и №3 СПб ГБУЗ «Городской клинической больницы №31», а также интересом к представлению результатов сообществу гематологов в периодических изданиях и на научно-практических конференциях.

### **Оценка оформления диссертации, ее завершенности**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав результатов собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 15 отечественных и 82 зарубежных источника. Диссертационная работа изложена на 135 страницах, оформлена в соответствии с существующими требованиями, иллюстрирована 14 таблицами и 71 рисунком.

В литературном обзоре изложены современные представления об основных направлениях терапии ОМЛ, существующие рекомендации и показания к их применению в разных группах прогноза. Автором отдельно представлены данные по использованию ауто-ТГСК, как этапа консолидации ремиссии ОМЛ, проанализированы литературные данные об эффективности этого варианта лечения ОМЛ в сравнении с химиотерапией и алло-ТГСК, логично обоснована актуальность проведенного исследования.

В материалах и методах представлена подробная характеристика всех пациентов, включенных в исследование, которым была проведена терапия консолидации ремиссии по

различным схемам, в том числе и ауто-ТГСК, подробно изложен дизайн исследования, приведены методы статистической обработки результатов.

Последовательность изложения собственных данных в группах больных, получивших в качестве консолидации ремиссии только различные схемы ХТ, но и ауто-ТГСК, с иллюстрацией получаемых результатов в корректно оформленные таблицы и рисунки представляет возможность логично и обоснованно подвести к выводам и практическим рекомендациям. При обсуждении собственных данных автором проведен анализ полученных результатов, сопоставленный с результатами отечественных и зарубежных авторов, что демонстрирует высокий профессиональный уровень соискателя. Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, напрямую следуют из содержания работы. Работа является завершенной, логичной, последовательной, легко читается.

Автореферат диссертации в полной мере соответствует представленной диссертации, отражает все этапы исследования. Замечаний, принципиальных возражений материалы диссертации и выдвинутые автором положения не вызывают.

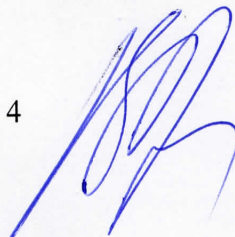
### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Самородовой Ирины Анатольевны на тему: «Эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии у больных острым миелоидным лейкозом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Бориса Владимировича Афанасьева, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи – определение роли ауто-ТГСК и интенсивности доз химиотерапии консолидации в лечении пациентов с острым миелоидным лейкозом в первой ремиссии.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Самородова И.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии «Клинические исследования в гематологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 17.02.2020г. протокол № 2.

Заведующая отделением интенсивной  
высокодозной химиотерапии гемобластозов и  
депрессий кроветворения с круглосуточным  
стационаром ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр гематологии»  
Минздрава России  
ведущий научный сотрудник, к.м.н.  
г. Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, 4  
+7 495 612-45-92  
e-mail: troitskaya.v@blood.ru



Троицкая В.В.

Подпись к.м.н. Троицкой В.В.  
«УДОСТОВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии»  
Минздрава России, к.м.н.



  
Джулакян У.Л.