

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Морозовой Елены Владиславовны на тему:
«Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
3.1.28. - гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертационной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Несмотря на возможность контролировать заболевание у большей части пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) при помощи терапии на основе ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) остается небольшая группа пациентов, заболевание у которых все еще требует более интенсивных методов лечения, в первую очередь, с использованием аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако роль этого метода в так называемую эру ИТК остается не до конца определенной из-за малого количества пациентов. А появление новых эффективных методов профилактики РТПХ и режимов кондиционирования ставит вопросы об их оптимальном применении в контексте алло-ТГСК при ХМЛ. В целом в связи со снижением частоты проведения алло-ТГСК при ХМЛ инновационные трансплантационные методики не исследованы у этих пациентов. Особенно работа Морозовой ЕВ актуальна для пациентов высокой группы риска ХМЛ, а именно для пациентов в стадиях бластного криза или во 2ой и последующих фазах акселерации. Этот диссертационный труд также освещает вопросы оптимальной предтрансплантационной и посттрансплантационной терапии. Очень важными представляются данные об отсутствии влияния посттрансплантационной терапии с помощью ИКТ на прогноз после алло-ТГСК у пациентов высокой группы риска ХМЛ, что может позволить отказаться у части пациентов от этой терапии. Также в работе проведен анализ дополнительных хромосомных aberrаций при ХМЛ и оценено их влияние на прогноз после алло-ТГСК, что является важным в том числе для специалиста смежных специальностей, занимающихся диагностикой и лечением пациентов с ХМЛ.

В связи с этим представленная диссертационная работа Морозовой Елены Владиславовны по изучению роли алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ является актуальным

научным исследованием как для клиницистов-гематологов, так и для специалистов клинико-лабораторной диагностики.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые на репрезентативном материале обобщены и проанализированы клинические данные пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ при проведении алло-ТГСК на фоне терапии ИТК нескольких поколений.

Установлено, что наличие дополнительных хромосомных aberrаций и мутационного статуса в целом не определяют прогноз после алло-ТГСК.

Значимость для науки и практики

Диссертационная работа имеет несомненную научную и практическую значимость.

В рамках работы было проведено уточнение показаний для проведения алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ, что позволит увеличить эффективность проводимой терапии в группе высокого риска. Проведение алло-ТГСК у части пациентов в фазе акселерации и у пациентов с наличием бластного криза позволяет улучшить прогноз пациентов, повысив общую выживаемость. В тоже время в работе была продемонстрирована высокая эффективность режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфана у пациентов с ХМЛ. Таким образом этот простой метод профилактики РТПХ теперь можно использовать у пациентов с ХМЛ, основываясь на успешном опыте, описанном в данной работе. Также в рамках представленной диссертации было показано, что использование режимов кондиционирования сниженной интенсивности может успешно применяться при ХМЛ, что позволит проводить трансплантации у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний, а также у пациентов пожилого возраста.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты исследования и выводы могут быть использованы в практической деятельности гематологических подразделений, в научно-исследовательской работе, в учебном процессе в медицинских институтах, институтах усовершенствования врачей. Результаты диссертационной работы могут послужить основанием для дальнейших исследований, направленных на изучение роли алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ с учетом имеющихся современных терапевтических опций.

Личный вклад автора

Автор проводила первичную диагностику и осуществляла консультирование и ведение включенных в исследование больных совместно с другими врачами и научными сотрудниками отделения, принимала участие в разработке протоколов обследования и лечения больных, подготовила основные публикации по выполненной работе, выступала с докладами на научно-практических конференциях.

Печатные работы

По теме диссертации опубликованы 36 печатных работ, из них – 14 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Диссертация соответствует стандартам оформления и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием исследуемой группы пациентов и использованных методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 206 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 51 рисунком и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 247 литературных источников, из них 16 отечественных и 231 зарубежных авторов.

Актуальность работы, задачи исследования, методология и научная новизна отражены во введении.

Традиционно в первой главе описаны современные литературные данные, освещающие вопрос терапии ХМЛ, в том числе ХМЛ высокой группы риска. Затрагиваются вопросы частоты встречаемости, современные взгляды на патофизиологию заболевания, а также описываются рекомендации экспертных гематологических сообществ по диагностике и лечению ХМЛ. Использованная литература позволила полностью отразить современное представление о биологии и терапии ХМЛ.

Материалы и методы исследования, описание исследуемых групп и диагностических подходов отражены во второй главе. Статистическая обработка материала и анализ полученных данных представлены в третьей, четвертой и пятой главах. Всего в работу включено 194 пациента с ХМЛ. Осуществлена необходимая детальная описательная характеристика групп пациентов, указаны использованные методы цитогенетической и молекулярно-биологической диагностики ХМЛ, а также способы таргетной и цитостатической терапии пациентов. Отдельно

описаны подходы к алло-ТГСК с учетом наиболее часто применявшихся режимов кондиционирования, методов профилактики РТПХ и приведены другие основные характеристики проведенных трансплантаций. На основании статистических методов было продемонстрировано преимущество алло-ТГСК у пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ. Осложнения алло-ТГСК и рецидивы ХМЛ остаются очень важными вопросами, которые должны учитываться при направлении пациентов на трансплантацию. Эти проблемы отражены в шестой главе с учетом появления новых возможностей по профилактике посттрансплантационных осложнений и возможностей применения ИТК для снижения риска рецидивов ХМЛ. Эти современные подходы позволяют повысить эффективность алло-ТГСК у пациентов с продвинутыми формами ХМЛ.

Выводы, полученные в работе, полностью соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации могут применяться на практике.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Существенных замечаний по дизайну исследования, выбору методических подходов, анализу и интерпретации полученных данных и научной новизне нет.

Заключение

Диссертация работа Морозовой Елены Владиславовны на тему: «Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальных научных задач в области алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму и достоверности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пунктам п. 9 « Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 года №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №168 от 01.10.2018), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а её автор Морозова Елена Владиславовна достойна присуждения степени доктора медицинских наук.



Виноградова Ольга Юрьевна

профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный научный сотрудник отдела кооперированных исследований гематологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им.Д.Рогачева» Минздрава России, руководитель Московского городского гематологического центра (ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» ДЗМ),

Контактные данные:

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1,

Тел.: +7(495) 434-03-29,

+7(495) 434-14-22;

e-mail: rsmu@rsmu.ru,

сайт: www.rsmu.ru