

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе
доктор медицинских наук доцент
Е.В. Ивченко

«15» ноября 2023 г.

рег. № 4/16/ 208

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Морозовой Елены Владиславовны «Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Несмотря на ознаменовавшее новую эру в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) появление и постоянное совершенствование таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) до настоящего времени остается не только единственным методом потенциально радикального излечения, но и, в ряде случаев, прежде всего связанных с резистентностью, утратой ответа или непереносимостью ИТК — единственным методом эффективного оказания помощи.

При этом, несмотря на большой исторический опыт применения алло-ТГСК при ХМЛ в принципе, в контексте возможностей современной таргетной терапии ИТК остаются недостаточно разработанными вопросы определения показаний, оптимальных сроков и протоколов трансплантации, подходов к ведению пациентов после ее выполнения, возможности сочетания с другими видами циторедуктивной и иной противоопухолевой терапии. Особые трудности связаны с выбором оптимальной тактики в отношении пациентов с неблагоприятными прогностическими вариантами ХМЛ, организацией типирования потенциальных родственных и поиска неродственных доноров, обоснованным выбором интенсивности режимов кондиционирования, походами к профилактике реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

Таким образом, комплексная оценка существующих подходов и совершенствование применения алло-ТГСК в лечении пациентов с

неблагоприятным течением ХМЛ в хронической фазе, в фазе акселерации, при бластном кризе в эру таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ является актуальной научной проблемой, решение которой имеет важное значение для современного здравоохранения.

Тема представленного диссертационного исследования соответствует избранной отрасли науки и практической деятельности, а область исследования соответствует специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В рассматриваемой работе впервые на значительном клиническом материале представлены результаты комплексной оценки результатов лечения пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ.

Впервые проанализировано влияние предшествующей терапии на результаты алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ, оценена клиническая эффективность алло-ТГСК в лечении пациентов с агрессивным течением ХМЛ, выполнена оценка эффективности алло-ТГСК в сравнении с консервативной терапией в группе пациентов в фазе акселерации и бластного криза ХМЛ.

Установлены наиболее значимые прогностические факторы, влияющие на исходы алло-ТГСК при ХМЛ: значение международного прогностического индекса (индекс Gratwohl A.), использование стволовых клеток периферической крови в качестве источника трансплантата, применение посттрансплантационного циклофосфида для профилактики РТПХ при кондиционировании со сниженной интенсивностью доз, наличие бластного криза в анамнезе.

Достоверность результатов исследования и обоснованность выводов.

Достоверность результатов исследования и обоснованность выводов подтверждается использованием значительного объема анализируемых материалов, соответствующим поставленным целям и задачам дизайном исследования, обоснованным подбором пациентов, их достаточным количеством, использованием самых современных методов исследований, корректной статистической обработкой и обобщением полученных результатов. Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Сформулированные выводы и выносимые на защиту положения полностью обоснованы содержанием работы и следуют из ее результатов.

Значимость для науки и (выбрать) производства или практической деятельности) полученных соискателем результатов.

Научно-практическая значимость выполненного Морозовой Е.В. исследования определяется комплексным подходом к решению проблемы и заключается в получении новых данных, способствующих совершенствованию существующих подходов к применению алло-ТГСК при ХМЛ в эру таргетной терапии ИТК.

Применение полученных данных в гематологической практике будет

способствовать оптимизации оказания помощи и маршрутизации пациентов с ХМЛ с учетом современных возможностей алло-ТГСК.

Значимость результатов исследования подтверждается и интересом сообщества гематологов к их публичному представлению в периодических изданиях, на научно-практических мероприятиях и успешным внедрением практических рекомендаций в деятельность профильных отделений нескольких учреждений (ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»), а также в учебный процесс нескольких кафедр (кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии, кафедра госпитальной терапии, кафедра факультетской терапии) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Структура и содержание работы.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями. Текст диссертации составлен традиционно и состоит из: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и списка литературы. Работа изложена на 207 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и 52 рисунка. Список литературы содержит 247 источников (16 отечественных и 231 зарубежных авторов).

Во введении достаточно обоснованы актуальность и степень разработанности темы, сформулированы основные положения диссертации. Обзор литературы включает подробное описание современных сведений о патогенезе ХМЛ, подходов к диагностике, медикаментозной терапии, применению алло-ТГСК. Описание материалов и методов содержит подробную характеристику пациентов, подробное описание методов клинико-инструментальной диагностики, обоснование выбора и перечень использованных методов статистического анализа. При изложении и обсуждении собственных результатов проведен подробный анализ разработки темы и полученных материалов. Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют сформулированным целям и задачам исследования, напрямую следуют из содержания работы. Текст диссертации отличается логичностью, последовательностью и научным стилем изложения, легко читается. Наглядные материалы способствуют восприятию содержания.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности профильных

гематологических и трансплантационных отделений, оказывающих помощь пациентам с ХМЛ.

Целесообразно внедрение полученных результатов в учебную деятельность других учреждений, реализующих программы последипломного образования.

Актуальность разрабатываемой проблемы определяет необходимость продолжения исследований, направленных на выявление дополнительных факторов, влияющих на неблагоприятное течение ХМЛ и исходы алло-ТГСК и поиск путей дальнейшего совершенствования оказываемой медицинской помощи.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний к представленной диссертационной работе нет. Единичные стилистические неточности в тексте диссертации и автореферата обусловлены чрезвычайной сложностью представляемого материала, не влияют на восприятие изложенных результатов и не снижают ценности исследования.

По результатам ознакомления с диссертационным исследованием, хотелось бы получить от автора ответ на вопрос:

1. В исследовании убедительно доказана значимость применения прогностического индекса Gratwohl A. для оценки риска трансплантации при ХМЛ и в эпоху широкого применения ИТК, несмотря на принципиальное влияние на исходы внедрения уже нескольких поколений данного направления терапии. Не считаете ли Вы целесообразным в дальнейших исследованиях продолжить разработку новых прогностических инструментов, более специфичных именно для пациентов с ХМЛ?

Заключение.

Диссертация Морозовой Елены Владиславовны на тему «Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема определения роли аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов с хроническим миелолейкозом в эру таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ, имеющая важное значение для практической гематологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания №5 от 26 октября 2023 года.

Начальник кафедры факультетской терапии
доктор медицинских наук профессор



Тыренко Вадим Витальевич

Подпись Тыренко В.В. заверяю:

НАЧАЛЬНИК
ОТДЕЛА ОНРИ ПНПК

ПОЛКОВНИК

М/С

Д. Овчинникова



15.11.2023г.



Федеральное государственное бюджетное военное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства обороны Российской
Федерации

Почтовый адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул.Академика Лебедева д.6; тел.+7812-229-32-73;

E-mail: vmeda-nio@mail.ru