

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Морозовой Елены Владиславовны на тему:  
«Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации  
гемопозитических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов  
тирозинкиназ», представленную на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук**

**3.1.28. - гематология и переливание крови**

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

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК) до появления ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) широко использовалась для лечения пациентов с хроническим миелолейкозом, так как в то время она являлась единственным способом терапии с доказанным излечивающим потенциалом. К настоящему времени хорошо известны оптимальные подходы для проведения алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ, не получавших ранее ИТК. Развитие методов таргетной терапии, в первую очередь ИТК, привело к прогрессу в терапии ХМЛ, и в настоящее время большинство пациентов не требуют проведения алло-ТГСК, так как их заболевание хорошо контролируется на фоне применения новых ИТК. Тем не менее, вопрос о возможности полного излечения пациентов на фоне ИТК остается открытым и у части пациентов ИТК оказываются неэффективными, что требует других подходов к лечению, включающих комбинации ИТК с химиотерапией и проведение алло-ТГСК. Однако в связи с малым количеством пациентов с ХМЛ, которым показано проведение алло-ТГСК (в первую очередь это пациенты в фазе акселерации и фазе бластного криза), на сегодняшний день эта группа пациентов исследована недостаточно. Так не определены оптимальные показания и сроки проведения трансплантации у пациентов с ХМЛ высокого риска в так называемую эру ИТК, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ. Несмотря на относительно небольшую группу пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ тактика ведения требует тщательного исследования. Все это подчеркивает актуальность работы Морозовой Е.В., которая исследовала роль алло-ТГСК у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ.

## **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.

### **Значимость для науки и практики**

Диссертационная работа имеет несомненную научную и практическую значимость.

На относительно большом клиническом материале впервые собраны и проанализированы данные о пациентах с неблагоприятным течением ХМЛ после алло-ТГСК и применения ИТК нескольких поколений; впервые проанализировано влияние предшествующего лечения на результаты алло-ТГСК у больных ХМЛ высокой группы риска. Впервые выполнена оценка результатов алло-ТГСК по сравнению с консервативной терапией у пациентов с ФА и БК ХМЛ. Определены факторы, влияющие на прогноз пациентов, получивших алло-ТГСК, такие как значение международного прогностического показателя Gratwohl A, использование стволовых клеток периферической крови в качестве источника трансплантата и применение циклофосфида после трансплантации для профилактики РТПХ. Было установлено, что наличие дополнительных хромосомных aberrаций и мутационный статус в целом не определяют прогноз после алло-ТГСК, однако ДХА низкого и высокого риска имеют разное прогностическое значение. Важным прогностическим фактором после алло-ТГСК является наличие БК в анамнезе. Польза алло-ТГСК в этой группе пациентов была продемонстрирована за счет достижением полных, в том числе молекулярных ответов.

### **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 характеристика групп пациентов, указаны использованные методы цитогенетической и молекулярно-биологической диагностики ХМЛ, а также методы 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 и отборе 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.

В заключении диссертационной работы автор сопоставляет полученные данные с результатами других отечественных и зарубежных исследователей. Выводы, полученные в работе, полностью соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации могут применяться на практике.

#### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая значимость как для врачей клинической практики, так и для дальнейших фундаментальных исследований. Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации научных положений и выводов не вызывает сомнений. В тексте диссертации имеются отдельные стилистические неточности, которые не влияют на положительную оценку диссертационного исследования. 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.

Доктор медицинских наук  
Туркина Анна Григорьевна  
Заведующая Клинико-диагностическим отделением  
химиотерапии миелопролиферативных заболеваний  
ФГБУ «Национального Медицинского Исследовательского  
Центра гематологии» МЗ РФ.

Подпись д.м.н. профессора А.Г. Туркиной, заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «НИМЦ Гематологии»  
МЗ РФ, г Москва  
Кандидат медицинских наук

У.Л. Джулакян

Дата «27» октября 2023 г.



**Контактные данные:**

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д.4

Телефон: +7 (495) 6124860 сот +79104379479

Электронная почта: turkianna@yandex.ru