

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
доктора медицинских наук 3.1.28. - гематология и переливание крови**

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

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) кардинально изменили подходы к ведению пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). В настоящее время подавляющее большинство пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК живут также долго и с таким же качеством жизни, как и здоровые люди. Но все-таки у небольшой части пациентов этой терапии оказывается недостаточно и требуется проведение алло-ТГСК. Более того именно трансплантация обладает доказанным излечивающим потенциалом в отличие от ИКТ, где этот потенциал все еще ставится под сомнение. С учетом редкости проведения алло-ТГСК в эру ИКТ особую важность имеет определение влияния дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА) на исход трансплантации в контексте современной терапии. В работе Морозовой ЕВ проведен детальный анализ влияния ДХА на исход трансплантации и она показала, что в целом ДХА не влияют на эффективность проводимой алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ. Это является важным подтверждением способности алло-ТГСК нивелировать влияние неблагоприятных вариантов ДХА на выживаемость.

Также не изученным в настоящее время вопросом является эффективность повторных трансплантаций у пациентов с неблагоприятным вариантом ХМЛ в эру ИТК. В рамках диссертационной работы было убедительно показано, что повторные алло-ТГСК в случае неприживления трансплантата или прогрессирования лейкоза могут быть эффективны в этой крайне неблагоприятной группе пациентов и сопровождаются 40% 5-летней ОВ.

Особенно важным с практической точки зрения выводом работы является принципиальное преимущественно алло-ТГСК перед терапией на основе ИТК у пациентов с ХМЛ в стадии бластного криза. Так, ОВ пациентов с наличием в анамнезе БК составила 71% по сравнению с теми, кто получал консервативную терапию ИТК – 31%. В то же время прогноз пациентов в фазе акселерации после терапии ИКТ и после алло-ТГСК не отличался.

Также представляется очень своевременным, что Морозова Е.В. сумела продемонстрировать, что классический международный индекс Gratwohl A. может применяться

у пациентов с ХМЛ во время проведения алло-ТГСК. Это позволит клиницистам выделить пациентов низкой и высокой группы риска даже в этой неблагоприятной когорте и проводить максимально индивидуализированную терапию.

Все сказанное ранее позволяет утверждать, что диссертационная работа Морозовой Елены Владиславовны по изучению роли алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ является актуальным научным исследованием не только для гематологов и врачей трансплантационных центров, но и для специалистов других специальностей, которые оказывают медицинскую помощь и осуществляют лабораторную диагностику у этой сложной подгруппы пациентов.

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

Впервые в Российской Федерации на относительно большой выборке пациентов проведен детальный анализ результатов алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ в так называемую эру ИТК. Впервые оценена роль предшествующей терапии в контексте эффективности алло-ТГСК. Впервые изучена роль при алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ международного прогностического индекса Gratwohl A., стволовых клеток периферической крови в качестве источника трансплантата и посттрансплантационного циклофосфида. Установлено, что наличие дополнительных хромосомных aberrаций и мутационного статуса в целом не определяют прогноз после алло-ТГСК.

Значимость для науки и практики

С практической точки зрения диссертационная работа Морозовой ЕВ обладает несомненной значимостью для клиницистов, так как уточняет показания для проведения алло-ТГСК у пациентов ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназ. Было убедительно показано в рамках диссертации, что всем пациентам с бластным кризом в анамнезе показано проведение алло-ТГСК, так как такой подход улучшает прогноз. Другим очень важным практическим результатом диссертации является демонстрация возможного применения международного прогностического индекса Gratwohl A для оценки рисков трансплантации у конкретного пациента. Особенно необходимо отметить, что автор впервые продемонстрировала эффективность посттрансплантационного циклофосфана для профилактики РТПХ у пациентов с неблагоприятным ХМЛ. Это важно и с научной, и с практической точек зрения, так как этот режим отличается простотой и не требует сложных манипуляций с трансплантатом ex vivo. Обращает на себя внимание, что автором была продемонстрирована эффективность режимов кондиционирования сниженной интенсивности при алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ, что позволит выполнять трансплантации предлеченным пациентам и пациентам пожилого возраста,

так как проведение миелоаблативных режимов кондиционирования в этой группе не всегда возможно из-за риска развития токсических осложнений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертации позволяют определить показания по применению алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ. Трансплантация должна проводиться всем пациентам с наличием бластного криза в анамнезе (при отсутствии противопоказаний), так как консервативная терапия менее эффективна и сопровождается менее благоприятным прогнозом. Посттрансплантационный циклофосфан и режимы кондиционирования сниженной эффективности могут применяться у пациентов с ХМЛ. Использование посттрансплантационного циклофосфана у пациентов с ХМЛ сопряжено с более благоприятным прогнозом по сравнению со стандартными режимами профилактики РТПХ. Применение в качестве источника трансплантата периферических гемопоэтических стволовых клеток предпочтительнее, чем использование костного мозга при проведении алло-ТГСК. Рутинное назначение ингибиторов тирозинкиназ после трансплантации не всегда обосновано, так как прогноз у пациентов, получающих и не получающих ИКТ в посттрансплантационном периоде, сопоставим. Повторные алло-ТГСК достаточно эффективны в случае развития рецидива или неприживления после первой трансплантации.

Личный вклад автора

Написание диссертации, анализ данных с использованием современных компьютерных программ. 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

Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных описанию собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация включает 206 страниц машинописного текста. Текст иллюстрирован 51 рисунком и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 247 литературных источников.

Первая глава освещает современные аспекты трансплантации костного мозга и терапии у пациентов неблагоприятной группы ХМЛ. Затрагиваются нерешенные на сегодня вопросы об оптимальной терапии пациентов высокой группы риска ХМЛ, месте трансплантации в эру ингибиторов тирозинкиназ.

Вторая глава традиционно посвящена описанию материалов и методов, использованных в работе. В следующих главах детально описан проведенный анализ с применением статистических методов. В рамках диссертационной работы проанализировано 194 пациента с ХМЛ, что является достаточно большой выборкой для этой в целом относительно редкой патологии. Подробно описаны методы терапии пациентов, включая предтрансплантационную терапию. Указаны использованные методы цитогенетической и молекулярно-биологической диагностики, что особенно важно для пациентов с ХМЛ. Подробно описаны режимы кондиционирования, методы профилактики РТПХ и иные трансплантационные характеристики, такие как количество CD34+ клеток, АВО-совместимость, ЦМВ-статус реципиента и донора и др. В шестой главе описаны осложнения алло-ТГСК у пациентов с неблагоприятным ХМЛ, а также особенности течения рецидивов после алло-ТГСК. Обсуждаются современные подходы к профилактике и лечению рецидивов и осложнений после алло-ТГСК.

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

Недостатки по содержанию и оформлению работы

В тексте диссертации имеются отдельные стилистические неточности, не влияющие 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 биологических наук,

Руководитель научно-исследовательским Центром клеточной и молекулярной патологии ФГБУ
РосНИИГТ ФМБА России

Мартынкевич Ирина Степановна

Подпись д.б.н., Мартынкевич И.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России,

Доктор медицинских наук



Павлова Ирина Евгеньевна

Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул.2-я Советская, д.16

E-mail: genetics.spb@mail.ru

Тел: +7(812) 925-05-62

Дата: « 01 » ноября 2023 г.