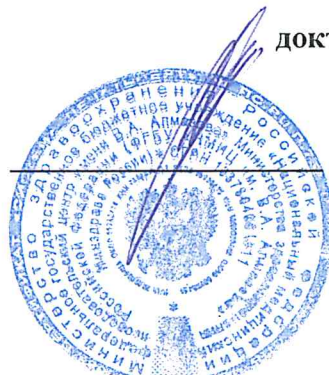


УТВЕРЖДАЮ:

Заместитель генерального директора
по научной работе ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Конради Александра Олеговна

« 04 » апреля 2025 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России)**

Диссертация «Оптимизация выбора терапевтической тактики у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Будаева Ирина Гармаевна занимала должность врача-гематолога (основное место работы) отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и научного сотрудника (внутреннее совместительство) Института онкологии и гематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2011 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 году в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – старший научный сотрудник НИО иммуноонкологии НИЦ персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук Гиршова Лариса Леонидовна.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Личное вклад автора состоял в создании дизайна научной работы, анализе научной литературы, посвященной интенсивной и неинтенсивной таргетной терапии рецидивных и рефрактерных форм острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), а также вопросам секвенирования нового поколения среди пациентов с данной нозологией. Автор непосредственно проводил лечение пациентов с рецидивным и рефрактерным формами острого миелоидного лейкоза на этапе индукционной терапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Диссертант принимал непосредственное участие в заборе биоматериала и организации логистики для проведения секвенирования нового поколения. Будаевой И.Г. были сформированы базы клинических данных по отдельным группам больных, оценены эффективность и безопасность терапии в соответствии с международными критериями, результаты аллогенной трансплантации, проведен статистический анализ, обобщены и интерпретированы полученные результаты, сформулированы научно обоснованные выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации; самостоятельно написаны тексты диссертации, автореферата и основных публикаций. Личное участие автора подтверждено заключением комиссии по проверке первичных материалов научно-исследовательской работы от 31.03.2025.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов основана на использовании современных методов сбора и обработки исходной информации, достаточном количестве выполненных исследований и не вызывает сомнений. Работа проводилась с использованием современных

методов молекулярной диагностики (полимеразная цепная реакция, секвенирование нового поколения). Выборка включенных в исследование пациентов достаточна по объему (131 пациент) и репрезентативна. В ходе обработки полученных данных использовались оптимальные и высокочувствительные современные методы статистического анализа, адекватные решению поставленных целей и задач.

Научная новизна результатов, полученных автором диссертации

Впервые проведено сравнение интенсивной ХТ и неинтенсивной терапии с включением таргетных препаратов у пациентов с рецидивами и резистентными формами (Р/Р) ОМЛ старше 18 лет.

Интенсивные режимы продемонстрировали преимущество в эффективности при использовании в группе СВФ-позитивного ОМЛ при достоверно высокой частоте развития проявлений негематологической токсичности, а также трансфузионной зависимости.

Неинтенсивные режимы с включением таргетных препаратов оказались более эффективны в группе вторичного ОМЛ, ОМЛ высокого генетического риска и FLT3-позитивного ОМЛ.

Автором впервые продемонстрировано, что применение неинтенсивной таргетной терапии с меньшим числом осложнений позволяет большему числу пациентов перейти на этап алло-ТГСК в сопоставимые с опцией интенсивной ХТ сроки при сопоставимых результатах выживаемости и частоты развития острой и хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) после проведения алло-ТГСК.

Впервые у пациентов с Р/Р ОМЛ проведен расширенный анализ генов, в том числе ответственных за активацию сигнальных путей и эпигенетические модификаторы, методом NGS и проведено сравнение эффективности различных по интенсивности режимов терапии.

Практическая значимость работы

Полученные результаты исследования позволяют оптимизировать терапевтическую тактику у пациентов с Р/Р ОМЛ. Показано, что режимы неинтенсивной таргетной терапии не уступают в эффективности и результатам выживаемости режимам интенсивной терапии, демонстрируя, в частности, преимущество среди пациентов прогностически неблагоприятной группы. Использование неинтенсивной таргетной терапии перед ТГСК сопряжено с меньшим числом нежелательных явлений, что позволяет достичь

удовлетворительных результатов у большего числа пациентов. В то же время, использование интенсивной терапии оказалось эффективным у пациентов низкого риска (СВФ-позитивный ОМЛ). Продemonстрировано, что включение гемтузумаба озогамицина (ГО) в программы интенсивной и неинтенсивной терапии не оказало влияния на эффективность лечения. Данные результаты позволят применить персонифицированный подход в терапии Р/Р ОМЛ для достижения максимальной эффективности и снижения токсичности лечения.

Ценность научной работы соискателя

В диссертации получены данные, свидетельствующие о том, что в общей группе пациентов эффективность интенсивных и неинтенсивных режимов сопоставима. Применение интенсивной терапии ассоциировано со значительным повышением частоты развития отдельных проявлений негематологической токсичности и гемотрансфузионной зависимости.

Установлено, что неинтенсивные режимы с включением таргетных препаратов эффективны в группе вторичного ОМЛ, высокого генетического риска и FLT3-позитивного ОМЛ, в то время как интенсивные режимы продемонстрировали преимущество при использовании в группе СВФ-позитивного ОМЛ.

Отмечено, что включение гемтузумаба озогамицина в программы лечения не улучшает эффективность терапии.

Определена группа мутаций (эпигенетические модификаторы и активаторы сигнальных путей), наличие которых делает предпочтительным проведение неинтенсивных режимов терапии с включением гипометилирующих агентов (ГМА) и таргетных препаратов.

Специальности, которым соответствует диссертация

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 1, п. 6 и п. 13.

В тексте диссертации отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылки на автора или источник заимствования.

Полнота изложения материалов в работах, опубликованных автором

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, из которых

10 – в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук и цитируемых в базе Scopus. Основные выводы и положения диссертации содержатся в следующих работах:

1. Будаева, И.Г. Прогнозирование эффективности режима FLAG±IDA у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острых миелоидных лейкозов / И.Г. Будаева, Л.Л. Гиршова, Е.Г. Овсянникова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2019. - Т. 12, № 3. - С. 289-296.

2. Будаева, И.Г. Эффективность, безопасность и переносимость гемтузумаба озогамидина в комбинации с FLAG/FLAG-Ida или азацитидином при рецидивах и рефрактерном течении острого миелобластного лейкоза / И.Г. Будаева, Д.В. Зайцев, А.А. Шатилова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 299-307.

3. Шатилова, А.А. Миелоидная саркома женских половых органов: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения / А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, Д.В. Зайцев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 31-44.

4. Shatilova, A. The myeloid sarcoma treated by Venetoclax with hypomethylating agent followed by stem cell transplantation: rare case report / A. Shatilova, L. Girshova, D. Zaytsev et al. // BMC women's health. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 184.

5. Budaeva, I. AML-288: The Combination of Gemtuzumab Ozogamicin and Azacitidine in the Treatment of Relapsed and Refractory AML / I. Budaeva, D. Zaytsev, A. Shatilova et al. // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. – 2021. – Vol. 21. – P. S301.

6. Прокопьев, И.Е. Тройная таргетная терапия – новая перспектива для лечения острого миелоидного лейкоза с мутацией FLT3. Обзор литературы и собственный опыт / И.Е. Прокопьев, А.А. Шатилова, И.Г. Будаева и др. // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Vol. 2, № 4. – P. 63-76.

7. Budaeva, I. AML-190 Targeted Therapy for R/R FLT3-Positive Acute Myeloid Leukemia is as Effective as Salvage Intensive Chemotherapy but Less Toxic and With Better Long-Term Results / I. Budaeva, A. Shatilova, D. Motorin et al // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2022. – Vol. 22. – P. S222-S223.

8. Белоцерковская, Е.В. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 и их сочетания с мутациями FLT3, NPM1, RUNX1 у

пациентов с острыми миелоидными лейкозами / Е.В. Белоцерковская, Е.К. Зайкова, А.А. Шатилова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 13-21.

9. Шатилова, А.А. Гилтеритиниб - новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене FLT3: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, И.Е. Прокопьев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 69-79.

10. Шатилова, А.А. Прогностическое значение соматических мутаций в генах эпигенетической регуляции при острых миелоидных лейкозах в реальной клинической практике: результаты наблюдательного неинтервенционного проспективного межрегионального исследования / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, А.В. Петухов и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 174-185.

11. Зайцев, Д.В. Гемтузумаб озогамидин в лечении пациентов с рефрактерным течением острого миелоидного лейкоза, находящихся в критическом состоянии (описание 3 клинических наблюдений) / Д.В. Зайцев, Л.Л. Гиршова, В.В. Иванов и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2020. - Т. 13. № 1. - С. 67-74.

12. Zaytsev, D. Rapid efficacy of gemtuzumab ozogamicin in refractory AML patients with pulmonary and kidney failure / L. Girshova, V. Ivanov, I. Budaeva et. al. // Biology. - 2020. - Т. 9. № 2. - С. 28.

13. Шатилова, А.А. Прогностическое значение соматических мутаций в генах эпигенетической регуляции при острых миелоидных лейкозах в реальной клинической практике: результаты наблюдательного неинтервенционного проспективного межрегионального исследования / А.А. Шатилова, И.Г. Будаева, А.В. Петухов и др. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2023. - Т. 16. № 2. - С. 174-185.

14. Будаева, И.Г. Гилтеритиниб-содержащая бридж-терапия - оптимальное сочетание безопасности и эффективности у пациентов с FLT3-позитивным рецидивным и рефрактерным ОМЛ / И.Г. Будаева, А.А. Шатилова, Д.В. Моторин и др. // Вестник гематологии. - 2023. - Т. 19. № 2. - С. 70-71.

15. Будаева, И. Г. Применение неинтенсивных таргетных режимов в качестве

«бридж-терапии» к алло-ТГСК у пациентов с Р/Р ОМЛ / И.Г. Будаева, Р.Ш. Бадаев, Н.Т. Сиордия и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69. №2. – С. 26.

Апробация и внедрение результатов исследования

Основные теоретические и практические положения диссертационной работы представлены в виде устных и постерных докладов на следующих Всероссийских и Международных конференциях: «Евразийский гематологический форум» (Санкт-Петербург, 2017), «ACUTE LEUKEMIAS XVII» (Мюнхен, 2017, 2023), «Алмазовский молодежный медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2021), «Society of Hematologic Oncology» (Хьюстон, 2021, 2022), IV Инновационный петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, 2021), «Дискуссионный клуб профессора А. Ю. Зарицкого» (Санкт-Петербург, 2022, 2023, 2024 гг), «VII Конгресс гематологов России» (Москва, 2024), «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» (Москва, 2025), «V Московская международная гематологическая школа» (Москва, 2025). Результаты исследования были также представлены в виде тезисов на следующих Всероссийских конференциях: «VI Конгресс гематологов России» (Москва, 2022), «VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы от диагностики к терапии» (Санкт-Петербург, 2023), «V Московская международная гематологическая школа» (Москва, 2025).

Положения настоящего исследования внедрены в практику лечебной работы отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и гематологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Улан-Удэ), а также в учебный процесс кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Диссертация «» Будаевой Ирины Гармаевны представляет собой завершённую научно-квалификационную работу и рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Заключение принято на заседании Проблемной комиссии «Онкология и гематология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Присутствовало на

заседании 25 чел. Результаты голосования: «за» - 25 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол заседания Проблемной комиссии №16 от 02.04.25.

Председатель Проблемной комиссии

«Онкология и гематология»,

профессор кафедры факультетской терапии с клиникой

Института медицинского образования

ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ, д.м.н



Салогуб Г. Н.