

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-техническому развитию
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор фармацевтических наук
Тарасов Вадим Владимирович



25.09.2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертационной работы Будаевой Ирины Гармаевны на тему «Оптимизация выбора терапевтической тактики у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови в диссертационный совет 68.1.007.01 созданный при федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Актуальность темы диссертационного исследования

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой заболевание с высокой биологической вариабельностью, в основе которого лежит накопление соматических мутаций в гемопоэтических стволовых клетках, что приводит к нарушению их дифференцировки и росту лейкозных клеток в костном мозге. Значительная часть пациентов не поддается лечению при применении терапии первой линии, а среди пациентов, достигших ремиссии, в приблизительно половине случаев случается рецидив заболевания. Прогноз пациентов с рецидивным и рефрактерным (Р/Р) течением ОМЛ является неблагоприятным.

Целью терапии Р/Р ОМЛ является достижение ремиссии посредством применения индукционных режимов лечения с последующей реализацией аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (алло-ТГСК), что значительно улучшает результаты выживаемости данной прогностически неблагоприятной группы пациентов.

Среди пациентов – кандидатов для интенсивного лечения и алло-ТГСК высокодозная химиотерапия (ВДХТ) остается стандартом индукционного лечения. В основе терапевтического действия ВДХТ лежит цитостатический эффект, направленный на быстро делящиеся клетки, что объясняет не селективность данного вида лечения и как следствие приводит к широкому профилю токсичности.

Возможности индукционного лечения пациентов с Р/Р ОМЛ в последние годы значительно расширились, что связано с внедрением в практику новых таргетных препаратов и их комбинаций (ингибиторы FLT3, IDH12, BCL-2, гуманизированное моноклональное антитело гемтузумаб озогамицин (ГО) и др.). Таргетная терапия представляет собой парадигмальный сдвиг в лечении ОМЛ, предлагая персонафицированный подход, основанный на генетическом профиле пациента, с меньшим профилем токсичности.

Вопрос выбора оптимального лечения является крайне актуальным. Рандомизированные исследования в данной области ограничены группой пациентов с мутацией в гене FLT3. Отсутствие исследований, сравнивающих эффективность и безопасность ВДХТ и таргетной терапии, и четких рекомендаций по выбору оптимального индукционного лечения в данной крайне биологически гетерогенной группе пациентов подчеркивает необходимость проведения исследований для пересмотра существующих терапевтических алгоритмов.

Диссертационное исследование Будаевой Ирины Гармаевны посвящено изучению вопросу выбора оптимального лечения у пациентов с Р/Р ОМЛ. В своей работе автор не только сравнивает традиционные режимы ВДХТ с режимами таргетной терапии, но также проводит сравнительный анализ в группах пациентов с различными молекулярно-генетическими характеристиками. Опубликованные в настоящее время литературные данные не содержат прямого и однозначного ответа на поставленный вопрос.

Таким образом, диссертационное исследование Будаевой Ирины Гармаевны, посвященное вопросу выбора оптимальной терапевтической тактики у пациентов с Р/Р ОМЛ является актуальной и востребованной в онкогематологии.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации от 17 апреля 2023 г., протокол №3 и 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 представленной работе автор впервые в России выполнил сравнительный анализ режимов различной интенсивности (ВДХТ и неинтенсивные таргетные режимы на основе гипометилирующих агентов (ГМА), ингибиторов BCL-2, FLT3, ГО) как в общей группе, так и в различных молекулярно-генетических подгруппах. Немаловажной научной составляющей диссертационного исследования стала работа по изучению мутационного профиля пациентов методом секвенирования нового поколения.

В данном исследовании впервые продемонстрирована сопоставимая с режимами ВДХТ эффективность таргетной терапии при меньшем профиле токсичности, что в совокупности позволяет большему количеству пациентов реализовать алло-ТГСК. Выявлено, что молекулярно-генетический профиль пациентов влияет на выбор лечения. Так, ВДХТ имеет значимое преимущество при применении в группе СВФ-позитивного ОМЛ, таргетные режимы – в группе вторичного ОМЛ, высокого генетического риска и с мутацией в гене FLT3. Установлена эффективность неинтенсивных таргетных режимов в группах пациентов, имеющих мутации генов, ответственных за активацию сигнальных путей и эпигенетические модификаторы, выявленных при помощи секвенирования нового поколения.

На основе полученных результатов разработан алгоритм выбора терапевтической тактики.

Таким образом, полученные результаты имеют высокую научную новизну, что позволит повысить эффективность лечения пациентов с Р/Р ОМЛ.

Практическая значимость полученных результатов

Практическая значимость проведенного Будаевой И.Г. исследования заключается в возможности осуществления персонализированного подхода в терапии Р/Р ОМЛ для достижения максимальной эффективности и снижения токсичности лечения.

Согласно результатам, режимы неинтенсивной таргетной терапии не уступают в эффективности и результатам выживаемости режимам интенсивной терапии, демонстрируя, в частности, преимущество среди пациентов с прогностически неблагоприятным течением. Использование неинтенсивной таргетной терапии позволило выполнить алло-ТГСК большему числу пациентов в сопоставимые сроки с аналогичными результатами выживаемости. ВДХТ остается опцией для больных низкого риска (СВФ-

позитивный ОМЛ). Добавление ГО в программы интенсивной и неинтенсивной терапии не влияет на эффективность лечения.

Предложенный автором алгоритм выбора тактики у пациентов с Р/Р ОМЛ на основе молекулярного профиля пациентов может быть внедрен в работу гематологических отделений многопрофильных медицинских учреждений.

Таким образом, выводы и рекомендации диссертационной работы имеют важное значение как для науки, так и для клинической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность исследования и обоснованность выводов подтверждается достаточным объемом клинической выборки (n=131) с использованием современных лабораторных исследований статических методов анализа. Размер выборки достаточен для формулировки достоверных и обоснованных выводов.

Поставленные диссертантом задачи полностью раскрыты, выводы и выносимые на защиту положения являются обоснованными и соответствуют содержанию работы. Основные положения доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

По теме диссертации опубликовано 9 статей, индексируемых в базе данных Scopus и рекомендованные экспертным советом ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Содержание автореферата и печатных работ соответствует теме диссертации.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Будаевой Ирины Гармаевны оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 39 рисунков. Библиографический список включает 166 источников.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности темы, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, соответствие паспорту научной специальности, внедрение результатов исследования, личное участие автора, публикации, структура и объем диссертации.

В первой главе представлен широкий обзор имеющихся литературных данных об опциях лечения пациентов с Р/Р ОМЛ, описаны варианты и результаты применения

цитостатической, таргетной терапии и иммунотерапии. Подробно дана информация об актуальности применения секвенирования нового поколения среди пациентов с ОМЛ.

Во второй главе отражены критерии включения и исключения в анализ, критерии верификации диагноза, ответа на терапию, используемые режимы лечения, режимов кондиционирования и профилактики реакции трансплантат против хозяина в группе алло-ТГСК. В данной главе подробно описана характеристика 131 пациента с Р/Р ОМЛ, представлено подробное описание основных методов исследования и статической обработки данных.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Автор приводит результаты лечения пациентов в общей группе и сравнительный анализ в двух группах лечения. Автором выявлены факторы, влияющие на эффективность терапии в общей группе. Так, на частоту достижения ремиссии отрицательно влияли наличие экстрамедуллярного вовлечения, комплексного/моносомального кариотипа, на продолжительность выживаемости – стратификация риска по классификации European LeukemiaNet, наличие комплексного/моносомального кариотипа также оказывало негативное прогностическое влияние.

В группе пациентов рефрактерных к 1 курсу «7+3» проведен анализ эффективности двух подходов – проведение повторного курса «7+3» и переход на следующую линию терапии (ВДХТ, таргетная терапия). Выявленные различия были обусловлены значимо высокой частотой достижения общего ответа среди пациентов после интенсивной и неинтенсивной терапии по сравнению с пациентами, которые получили второй курс «7+3».

В результате проведенного сравнительного анализа выявлено, что оба варианта лечения (ВДХТ, таргетная терапия) имеют сопоставимую эффективность, при этом преимущество применения таргетной терапии выявлено в группе вторичного ОМЛ, высокого генетического риска и с мутацией в гене FLT3. Интенсивные режимы имеют преимущество при использовании в группе СВФ-позитивного ОМЛ. Проведен подробный и глубокий сравнительный анализ безопасности двух вариантов лечения. Анализировались показатели гематологической и негематологической токсичности. Проведенный анализ показал, что частота развития отдельных проявлений негематологической токсичности, гемотрансфузионной зависимости выше в группе ВДХТ. Проведен анализ влияния добавления ГО в программы лечения (ВДХТ, таргетная терапия). Статистически значимых отличий не выявлено.

В данной главе также представлены результаты секвенирования нового поколения 30 пациентов. Выявлено, что эффективность неинтенсивных режимов была значимо выше среди пациентов, имеющих мутации генов – эпигенетических модификаторов и генов, ответственных за активацию сигнальных путей.

Выполнен анализ результатов алло-ТГСК 116 пациентов, продемонстрировано значимое улучшение выживаемости при выполнении алло-ТГСК. В двух группах сравнения результаты алло-ТГСК не отличались.

В главе «Заключение» обобщены и подробно проанализированы полученные результаты исследования, проведено сравнение с имеющимися данными отечественной и зарубежной литературы. Итогом проведенного Ириной Гармаевной Будаевой исследования стала разработка алгоритма лечения больных с Р/Р ОМЛ.

Выводы и практические рекомендации основаны на достоверных результатах, соответствуют содержанию работы. Соискателем представлены дальнейшие перспективы разработки темы диссертации.

Работа оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, хорошо иллюстрирована и практически не содержит стилистических погрешностей.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Диссертантом сделаны обоснованные выводы и сформированы практические рекомендации. С целью повышения качества лечения пациентов с Р/Р ОМЛ предложен алгоритм выбора терапевтической тактики, основанный на данных молекулярно-генетического анализа, используемого в рутинной клинической практике.

Принимая во внимание научно-практическую значимость полученных в диссертационной работе результатов, целесообразно их применение в лечебной практике гематологических и онкологических отделений лечебно-профилактических учреждений, а также в педагогическом процессе кафедр онкологического и гематологического профиля учебных заведений при обучении слушателей клинической ординатуры, повышения квалификации врачей.

Замечания к работе

Работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по оформлению автореферата и диссертации нет. Имеющиеся редкие опечатки, единичные стилистические и орфографические погрешности не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

В качестве дискуссии предлагается ответить на следующий вопрос: среди пациентов с Р/Р ОМЛ, получивших терапию на основе гилтеритиниба, были ли пациенты с предшествующим применением мидостаурина? Какова эффективность гилтеритиниба в данной группе?

Заключение

Диссертационная работа Будаевой Ирины Гармаевны «Оптимизация выбора терапевтической тактики у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом», выполненная под руководством кандидата медицинских наук Гиршовой Ларисы Леонидовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – создание алгоритма терапевтической тактики у пациентов с Р/Р ОМЛ на основании сравнительного анализа ВДХТ и неинтенсивной таргетных режимов среди пациентов с различным молекулярным-генетическим профилем.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости, представленное диссертационное исследование Будаевой Ирины Гармаевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ирина Гармаевна Будаева заслуживает ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гематологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №7 от 23.09.2025 г.

Заведующая кафедрой гематологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
кандидат медицинских наук

Мисюрина Е.Н.

23» 09 _____ 2025 г.



Контактная информация: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: +7 (499) 248-53-83,
E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. Web-сайт: <https://www.sechenov.ru/>