

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Саржевского Владислава Олеговича
на диссертационную работу Курниковой Елены Евгеньевны
«Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых
клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям: 3.1.28 – гематология и переливание крови, 3.1.21 – педиатрия

Актуальность темы диссертации

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга или аутологичных стволовых гемопоэтических клеток является уникальным методом, позволяющим добиваться излечения при ряде онкогематологических заболеваний и солидных злокачественных новообразований (ЗНО). Накопленный в течение последних 40 лет опыт проведения этого вида трансплантации и новые технологии позволили значительно снизить токсичность и улучшить показатели выживаемости пациентов. Но, несмотря на очевидные успехи, остается ещё ряд проблем, требующих решения. Одной из таких проблем является невозможность получения достаточного для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Указанная проблема является комплексной, и её решение предполагает учет и возможную коррекцию факторов, связанных как с самим пациентом (диагноз, возраст, коморбидность, предшествующие этапы лечения и др.), так и с используемыми технологиями мобилизации и коллекции ГСК.

Мобилизация и коллекции ГСК у детей и подростков имеет свои особенности. Эти особенности связаны с отличиями в спектре злокачественных новообразований у взрослых и детей, а также с техническими трудностями проведения аферезов и контроля безопасности процедуры в педиатрической практике. В настоящее время накопленные данные по проблеме мобилизации и афереза ГСК у детей и подростков не отвечают в полной мере на вопросы,

связанные с использованием технологии, что определяет высокую актуальность исследований в данном направлении.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа Курниковой Елены Евгеньевны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования - разработка эффективного и безопасного алгоритма мобилизации и афереза гемопоэтических клеток-предшественников у детей и подростков со злокачественными новообразованиями, нуждающихся в высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными ГСК.

Автором диссертации для выполнения поставленных задач были использованы современные технологии выполнения мобилизации и коллекции ГСК. Для мобилизации ГСК использовались лекарственные препараты, доказавшие свою эффективность и безопасность. Аферез ГСК выполнялся на современном оборудовании. Определение количества CD34+ стволовых клеток в образцах периферической крови и продукте афереза выполнялись с использованием современного проточного цитометра и гематологического анализатора.

Группы пациентов в исследовании были сопоставимы по количеству анализируемых случаев, возрасту больных, клиническим характеристикам, проводимому лечению и длительности наблюдения, что позволяет считать достоверными выявленные различия. Для статистической обработки данных была применена современная статистическая программа, были правильно выбраны модули анализа данных.

Автором диссертации был проведен глубокий анализ полученных результатов исследований в контексте современных взглядов на подходы к выполнению мобилизации и коллекции ГСК. Научные положения и выводы о

необходимости раннего мониторинга числа CD34+, использовании плерискафора в различных ситуациях, минимальной концентрации циркулирующих CD34+ клеток для выполнения эффективного афереза у детей, факторах риска плохой мобилизации, особенностях афереза у детей с массой тела менее 15 кг (в том числе у детей младенческого возраста) логически вытекают из результатов работы. Рекомендации по практическому применению результатов исследования полностью базируются на сделанных автором выводах.

В диссертационном исследовании выявлены новые практические аспекты, связанные с проведением мобилизации и афереза ГСК у российской популяции пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями и солидными ЗНО. Практические аспекты касались оценки влияния эскалации мобилизации на её эффективность у педиатрических пациентов, использования плерискафора для мобилизации ГСК у детей, оптимальных критериев эффективной мобилизации у детей и безопасного выполнения процедур афереза у пациентов младенческого возраста и у пациентов раннего детского возраста с низкой массой тела.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Научная значимость исследования определяется спектром полученных данных, касающихся выполнения мобилизации и афереза ГСК у детей и подростков со злокачественными опухолями. Проанализированные в диссертационном исследовании новые данные позволяют более полно представить концептуальный подход к выполнению этой технологии в педиатрической практике.

С практической точки зрения диссертационная работа обогащает клиническую деятельность трансплантационных центров в вопросах оценки оптимального периода начала мобилизации ГСК у детей и определения оптимального графика мониторингования её качества. По результатам работы

были предложены рекомендации по построению стратегии мобилизации ГСК у детей и подростков в контексте необходимости эскалации дозы гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) и комбинированной мобилизации с плериксафором в зависимости от уровня мобилизации или числа запланированных аутологичных трансплантаций. Важное практическое значение имеет также выделение факторов, влияющих на успешность мобилизации и афереза в педиатрической практике.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области гематологии, онкологии и педиатрии с перспективой их использования в научно-исследовательской работе, практическом здравоохранении и в медицинской образовательной сфере.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Курниковой Елены Евгеньевны является завершенным научным трудом, выполнена в классическом стиле и изложена на 236 страницах машинописного текста. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, двух глав, посвященных результатам исследования, обсуждения результатов, практических рекомендаций и библиографии. Работа иллюстрирована 41 таблицами и 35 рисунками. Библиография включает 221 источник.

Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, соответствие исследования паспорту научных специальностей.

В обзоре литературы автором подробно освещены теоретические и практические аспекты выполнения мобилизации и коллекции ГСК. Сделаны акценты на описание основных мобилизирующих агентов и их пути воздействия на межклеточные связи, стратегии мобилизации ГСК и факторы

риска плохой мобилизации. В отдельных разделах обзора автор освещает аспекты стратегии улучшения качества мобилизации ГСК и особенности процедуры афереза ГСК у детей.

Во второй главе «Материал и методы исследования» автором подробно охарактеризованы группы исследованных пациентов, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели. Отражены также методы статистической обработки полученных результатов.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, автором подробно и наглядно описаны данные, полученные в ходе выполнения работы. В третьей главе «Мобилизация и аферез ГСК» проведен анализ групп пациентов с эффективной и неэффективной мобилизацией. Пациенты с первым аферезом ГСК и пациенты со вторым и повторными аферезами были проанализированы отдельно. В этой же главе приведены данные о безопасности и осложнениях мобилизации и афереза. В четвертой главе автор анализирует результаты исследования в зависимости от возраста пациентов и нозологических форм ЗНО как факторов, оказывающих влияние на результат мобилизации и афереза.

В главе «Обсуждение результатов» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы.

В тексте диссертации выявлено незначительное количество грамматических и пунктуационных ошибок.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций, которые в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 32 страницах машинописного текста, дополненного иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. В автореферате в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы работы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Вопросы:

1. По данным диссертационного исследования результаты мобилизации и афереза ГСК у пациентов с лимфомой Ходжкина были значимо лучше после блоков IGEV. Почему на Ваш взгляд именно этот режим химиотерапии показал значимое преимущество перед другими режимами в контексте успешности мобилизации и афереза ГСК?
2. Имело ли значение, какой сепаратор использовался для выполнения афереза? Имелись ли отличия по числу полученных CD34+ клеток, безопасности и осложнениям афереза?

Вопросы и замечания (грамматические и пунктуационные ошибки) не сказываются на положительной оценке исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Курниковой Елены Евгеньевны на тему: «Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови, 3.1.21 – педиатрия, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная поставленная

задача по разработке эффективного и безопасного алгоритма мобилизации и афереза гемопоэтических клеток-предшественников у детей и подростков с ЗНО, нуждающихся в высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными ГСК, что имеет существенное значение для клинической онкогематологии и педиатрии.

По актуальности темы, методическому уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Е.Е. Курниковой полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016г., №1168 от 01 октября 2018г.), а ее автор Елена Евгеньевна Курникова достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 – гематология и переливание крови, 3.1.21 – педиатрия.

Профессор кафедры гематологии и
клеточной терапии института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
д.м.н., доцент

03 марта 2019

[Подпись]
В.О. Саржевский

Подпись Саржевского В.О. заверяю:

Ученый секретарь Ректората института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
д.м.н., профессор



[Подпись]
С.А. Матвеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

105203 г, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70

+7 (495) 603-72-18

iuv-uoo@yandex.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПШЕНЕНТЕ

по диссертации Курниковой Елены Евгеньевны «Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопозитических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями», представленную на соискание ученой степени кандидата Медицинских наук по специальностям: 3.1.28 – гематология и переливание крови, 3.1.21 – педиатрия

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищалась диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах
Саржевский Владислав Олегович	1973 г.р., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии института усовершенствования врачей	Доктор медицинских наук 14.01.21	Доцент	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мочкин Н.Е., Саржевский В. О., Дубинина Ю. Н. и соавт. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кровяных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра/ Современная онкология, Т. 22, № 2, 2020, с. 126-132 2. Саржевский В.О., Самойлова А.А., Мельниченко В.Я. и соавт. Безопасность и эффективность схемы ВЕАС в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопозитических стволовых клеток при репидивах и рефрактерных формах лимфом/ Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, Т. 13, № 2, 2020, с. 185-192 3. Федык О.В., Саржевский В.О.,

					<p>Мельниченко В.Д. Высокодозная химиотерапия и аутологичная трансплантация у пациентов с лимфомами и множественной миеломой: всем ли удается получить достаточное количество периферических стволовых кровяных клеток?// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2018 (3), с.67-71</p> <p>4. Саржевский В.О., Колесникова Д.С., Мельниченко В.Д. и соавт. Биохимические маркеры кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопозитивных стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях / Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, Т. 9, № 4, 2016, с. 465-473.</p> <p>5. Саржевский В.О., Мельниченко В.Д. Ранняя нефротоксичность высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных периферических стволовых кровяных клеток при лимфопролиферативных заболеваниях: миф или реальность?// Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа; 2(5), 2016, с. 188-197</p> <p>6. Саржевский В.О., Колесникова Д.С., Вахромеева М.Н. и соавт.</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизованная с ЭКГ, как метод оценки кардиотоксичности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика- 2015- Т. 8 №1- 84-90.</p>
--	--	--	--	--	--

Доктор медицинских наук, доцент

Саржевский Владислав Олегович

Подпись д.м.н., Саржевского В.О. заверяю:



Ученый секретарь Ректората института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

д.м.н., профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

17 января 2013

