

ОТЗЫВ

Официального оппонента – доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Казюковой Тамары Васильевны на диссертационную работу Курниковой Елены Евгеньевны на тему: «Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови, 3.1.21 – педиатрия.

Актуальность темы исследования

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа Елены Евгеньевны Курниковой посвящена изучению актуальной проблемы в современной педиатрии и трансфузиологии – заготовке гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для дальнейшей аутологичной трансплантации детям со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Благодаря современным достижениям и разработке новых протоколов терапии злокачественных заболеваний системы крови и солидных опухолей, все больше педиатрических пациентов получает шанс на выздоровление и выживание. Многие современные протоколы лечения предусматривают проведение иммуносупрессивной или высокодозной химиотерапии (ВДХТ), лучевой терапии, после которой требуется поддержка собственными ГСК.

Рутинно применяемые в настоящее время методики мобилизации ГСК не всегда достаточны, и треть пациентов не удавалось обеспечить трансплантатом надлежащего качества. По этой причине проблема развития тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений, невозможность полностью выполнить протокол терапии завершающим курсом высокодозной химиотерапии, часто становилась реальной причиной снижения бессобытийной и общей выживаемости для многих детей.

Следует отметить, что популяция педиатрических пациентов необычайно разнородна. Она включает и подростков, и детей раннего возраста, в том числе младенцев, работа с которыми максимально сложна и трудоемка, требует разработки безопасных методик, воспроизводимых в практике специализированных отделений и Центров. Изучение факторов риска и поиск оптимального момента в структуре протокола терапии злокачественных новообразований для осуществления сбора гемопоэтических стволовых клеток является также важным моментом как с научной, так и с практической точек зрения.

Предметом особого изучения и тщательного анализа является вопрос не только разработки новых современных протоколов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, но и определение четких показаний для их применения в клинической практике, поиск необходимых диагностических критериев и практических рекомендаций для всех педиатрических пациентов, которые нуждаются в выполнении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Вышеизложенное определяет безусловную актуальность выбранной темы диссертации, научную новизну и практическую ценность исследования, как для педиатрии в целом, так и для трансфузиологии и гематологии, в частности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на результатах выполненного исследования. Автором глубоко изучены современные представления о данной проблеме, отраженные в отечественных и иностранных научных публикациях, и изложенные в литературном обзоре. В основу исследования была взята репрезентативная выборка, включающая 533 пациента разных возрастных групп, с наиболее распространенными в педиатрии типами ЗНО. Автором выполнен статистический анализ с применением современных методов и программ. Все это позволяет считать сформулированные в ходе исследования выводы и рекомендации обоснованными и исчерпывающими, соответствующими поставленным целям и задачам.

Достоверность и новизну научных положений, выводов и рекомендаций подтверждает объем исследования и тщательность его исполнения, всесторонний анализ. При помощи современных методов диагностики были изучены закономерности выхода в периферическую кровь CD34 позитивных клеток в ответ на стандартную терапию и на ее изменения, такие как усиление мобилизационной терапии посредством удвоения дозы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и/или добавление нового агента плериксафора. Автором изучены факторы, оказывающие влияние на результат сбора ГСК и его безопасность у детей различного возраста; изучена безопасность применения новых стратегий мобилизации; изучены факторы риска плохих результатов мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток, связанные как с возрастом, так и с типом ЗНО.

Автором впервые продемонстрирована высокая эффективность эскалации терапии мобилизации и определены те группы пациентов, которым это необходимо. Опубликованы данные о высокой эффективности и безопасности применения у детей для мобилизации ГСК нового агента – плериксафора, полученные у 91 пациента. Плериксафор является селективным антагонистом CXCR4 хемокинового рецептора, блокирующий его за счет связывания с фактором стромальных клеток-1 α (SDF-1 α), что многократно увеличивает эффективность мобилизации. Автором описаны оптимальные критерии эффективной мобилизации у детей, что позволяет выполнить заготовку требуемых доз гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от количества аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Описаны факторы риска плохой мобилизации и результатов сбора гемопоэтических стволовых клеток в популяции детей Российской Федерации с различными злокачественными новообразованиями. Автором также определены предельные сроки для инициации сбора гемопоэтических стволовых клеток, после пропуска которых значительно увеличиваются затраты и ухудшаются шансы на обеспечение пациента качественным трансплантатом.

Курниковой Е.Е. описан успешный опыт и разработана методика

безопасного выполнения процедур афереза у пациентов младенческого и раннего возраста, а также у детей с низкой массой тела (менее 8 кг).

В ходе работы Курниковой Е.Е. была показана значимость раннего контроля за выбросом CD34+ клеток в кровь, выявлены значения-предикторы неоптимальной мобилизации. На основании этих данных были определены показания к усилению, эскалации терапии мобилизации у детей различного возраста при различных типах ЗНО.

Автором были определены оптимальные периоды для начала мобилизации гемопоэтических стволовых клеток для пациентов с наиболее часто встречающимися у детей злокачественными новообразованиями, что важно для практикующих врачей гематологов и онкологов.

В ходе исследования автором отработана методика безопасного сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей, в том числе младенческого возраста и с низкой массой тела (минимальный возраст пациента 5 месяцев, минимальный вес – 5,7 кг); доказана безопасность применения методики заполнения контура сепаратора донорской кровью, что компенсирует возможную гиповолемию и анемию у маленьких детей. Методика подробно описана в материалах и методах исследования, а также в публикации по данной теме.

Достоверность полученных автором результатов подтверждается публикациями в отечественных изданиях, пять из которых рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, а также в трех индексируемых зарубежных научных изданиях.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Курниковой Е.Е. написана по традиционному плану. Исследование изложено на 236 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 221 отечественный и зарубежный источник. Диссертация иллюстрирована 35 рисунками и 41 таблицей, которые оптимизируют понимание и анализ проведенной работы.

Во введении автором убедительно показана актуальность исследуемой

проблемы. Цель и задачи сформулированы четко, выводы и практические рекомендации им соответствуют.

Обзор литературы написан в соответствии с целями и задачами диссертации. В нем изложены основные теоретические знания в области нормального кроветворения человека, современные тенденции в понимании проблемы плохой мобилизации у взрослых и детей и возможные пути ее решения; изложены теоретические и практические основы работы клинического трансфузиолога с педиатрическими пациентами, а также возможные риски и терапевтические опции.

В главе 2 автором подробно описана методология, применявшаяся в ходе исследования. Результаты работы изложены в главах 3 и 4. В третьей главе описаны непосредственные результаты мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток, а именно: основные выявленные закономерности динамики изменений концентрации CD34+ клеток в ответ на медикаментозную терапию и эффективность сбора ГСК в зависимости от типа различных мобилизаторов; типичные осложнения терапии мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. Четвертая глава собственных данных посвящена поиску закономерностей результатов в зависимости от возраста пациентов и диагноза, выявлению факторов риска недостаточной мобилизации и неоптимальных результатов афереза; безопасности заготовки аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей разных возрастных групп. Результаты иллюстрированы собственными таблицами и рисунками.

В заключении автором выполнен анализ и подробно обсуждены результаты проведенного исследования, представлены собственные рассуждения и умозаключения по возможному продолжению исследований по данной проблеме.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют цели и задачам исследования, практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов. Работа написана грамотным научным языком, имеет стилистически-редакционный законченный вид.

Основные положения диссертационного исследования изложены автором в автореферате, который отражает все этапы работы.

Результаты диссертационной работы были представлены автором на российских съездах и конференциях с международным участием. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 статей в научных изданиях, рекомендуемых в перечне ВАК Минобрнауки России для публикации диссертационных работ, а также 3 статьи в международных индексируемых изданиях на английском языке.

Принципиальных замечаний и возражений материалы диссертации, изложенные Курниковой Е.Е., не вызывают. Вместе с тем, хотелось бы уточнить для широкого круга педиатров, какие технические и/или клинические факторы могут оказать негативное влияние на проведение аферезов гемопоэтических стволовых клеток у детей младенческого и раннего возраста? Какое влияние могут оказывать анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста на развитие осложнений при проведении цитафереза ГСК?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней:

Таким образом, диссертационная работа Елены Евгеньевны Курниковой «Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора Масчана Алексея Александровича, и доктора медицинских наук Трахтмана Павла Евгеньевича, содержащей новое решение актуальной научной задачи – разработке нового эффективного и безопасного алгоритма мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными новообразованиями, нуждающихся в высокодозной химиотерапии с поддержкой ауто-ТГСК. Работа имеет существенное значение для специалистов в областях гематология с переливанием крови и педиатрия.

Диссертация Курниковой Елены Евгеньевны полностью соответствует

требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови и 3.1.21. – педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.21 (14.00.09)), доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Казюкова Казюкова Тамара Васильевна

Подпись Казюковой Т.В., д.м.н., профессора кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н, доцент Дёмина Дёмина Ольга Михайловна
« 02 » марта 2023г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, тел. +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: www.rsmu.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ

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

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
Казюкова Тамара Васильевна	1950 г.р., Российская Федерация	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического	Доктор медицинских наук 3.1.21 (14.00.09) Педиатрия	Доцент	<p>1) Казюкова Т.В., Котлуков В.К. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии. 2018; 26(9): 33-38.</p> <p>2) Балашова Е.А., Мазур Л.И., Казюкова Т.В. Распространенность железодефицитных состояний у детей первого года жизни в Самарской области. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(4): 240-248.</p> <p>3) Казюкова Т.В., Ильенко Л.И., Котлуков В.К. Длительность и эффективность воздействия различных лекарственных средств при симптомах патологической денгации у младенцев. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(2): 133-140.</p> <p>4) Скворцова В.А., Давыдова И.В., Фисенко И.П., Пинаева-Слыш Е.Л., Боровик Т.Э., Басаргина М.А., Казюкова Т.В., Бондарь В.А., Казакова К.А., Грызунова А.С. Особенности</p>

	факультета				<p>нутритивного статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(4): 161-170.</p> <p>5) Боровик Т.Э., Фомина М.В., Япык С.П., Звонкова Н.Г., Бушуева Т.В., Рославцева Е.А., Гусев А.А., Казюкова Т.В., Фисенко И.П., Скворцова В.А., Сытыков В.В. Оценка нутритивного статуса и рисков развития недостаточности питания у детей в стационаре хирургического профиля. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101(2): 103-112.</p>
--	------------	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. На обработку персональных данных согласна.

Доктор медицинских наук (3.1.21 (14.00.09) – педиатрия), доцент, профессор

кафедры педиатрической педиатрии педиатрического факультета Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

"Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации



Казюкова Тамара Васильевна

Подпись Казюковой Тамары Васильевны, д.м.н., профессора кафедры педиатрической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России заверяю:

Учёный секретарь учёного совета Федерального государственного автономного образовательного

учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

«16» *января* 2023г.




Дёмина Ольга Михайловна