

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
им. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 21.1.025.01 (Д 208.050.02)

от 24 марта 2023 года

З А Щ И Т А

диссертации Курниковой Еленой Евгеньевной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему: «Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями»

3.1.28. Гематология и переливание крови

3.1.21. Педиатрия

МОСКВА

Председатель заседания – заместитель председателя диссертационного
совета, докт. медицинских наук, профессор

Н.С. Сметанина

Ученый секретарь

диссертационного совета, докт. мед. наук

Н.В. Жуков

СПИСОК ПРИСУТСТВУЮЩИХ ЧЛЕНОВ СОВЕТА:

1.	Новичкова Г.А. – председатель совета	д.м.н.	3.1.28
2.	Масчан А.А. – зам. председателя	д.м.н.	3.1.28
3.	Карачунский А.И. – зам. председателя	д.м.н.	3.1.6
4.	Сметанина Н.С. – зам. председателя, Председатель заседания	д.м.н.	3.1.28
5.	Жуков Н.В. - ученый секретарь	д.м.н.	3.1.6
6.	Балашов Д.Н.	д.м.н.	3.1.28
7.	Варфоломеева С.Р.	д.м.н.	3.1.6.
8.	Володин Н.Н.	д.м.н.	3.1.21
9.	Грачев Н.С.	д.м.н.	3.1.6
10.	Делягин В.М.	д.м.н.	3.1.21
11.	Качанов Д.Ю.	д.м.н.	3.1.6
12.	Кумирова Э.В	д.м.н.	3.1.6
13.	Майорова О.А.	д.м.н.	3.1.28
14.	Масчан М.А.	д.м.н.	3.1.28
15.	Мякова Н.В.	д.м.н.	3.1.28
16.	Попа А.В.	д.м.н.	3.1.6
17.	Трахтман П.Е	д.м.н.	3.1.28

18.	Чернов В.М.	д.м.н.	3.1.21
19.	Шумилов П.В.	д.м.н.	3.1.21

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Добрый день, уважаемые коллеги! Давайте мы начнем нашу работу. И хочется предупредить, что ведется аудио-, видеозапись работы нашего диссертационного совета, пожалуйста, внимательнее.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Добрый день, глубокоуважаемые коллеги! Просьба – подойти и расписаться в явочном листе.

(Все расписываются)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Итак, уважаемые коллеги, наше заседание сегодня правомочно: присутствует 19 членов диссертационного совета из 27, из них по профилям рассматриваемой диссертации 8 докторов наук по специальности «Гематология и переливание крови» и 4 докторов наук по специальности «Педиатрия», что позволяет начать заседание нашего диссертационного совета.

И мы рассматриваем диссертационную работу Курниковой Елены Евгеньевны на тему: «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 и 3.1.21. Педиатрия. Обсуждение этой работы проходит впервые.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук,

член-корреспондент РАН, профессор, заместитель генерального директора – директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Трахтман Павел Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга ГСК Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Официальными оппонентами по данной работе выступают:

- Саржевский Владислав Олегович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

- Казюкова Тамара Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущей организацией по данной работе выступило:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Слово предоставляется ученому секретарю совета Жукову Николаю Владимировичу для дальнейшей работы.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Глубокоуважаемые коллеги! Позвольте кратко ознакомить вас с содержимым аттестационного дела, а также с характеристикой соискателя.

Соискатель Курникова Елена Евгеньевна, 1974 года рождения, в 2002 году окончила Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова по специальности «Педиатрия». С 2002 по 2004 гг. проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Педиатрия» на базе НИИ детской гематологии Минздрава Российской Федерации. С 2004 по 2011 гг. работала врачом анестезиологом-реаниматологом в отделении трансплантации костного мозга Республиканской детской клинической больницы г. Москвы. С 2011 года по настоящее время работает врачом-трансфузиологом в отделении трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, младшим научным сотрудником отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В диссертационном деле находятся следующие документы:

- заявление соискателя;
- личный листок по учету кадров;
- заверенная копия диплома о высшем образовании с приложениями;
- удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов;
- заключение организации, где выполнялась диссертация;
- отзывы научных руководителей;
- протокол заседания диссертационного совета о назначении экспертной комиссии;
- протокол заседания диссертационного совета при приеме диссертации к защите;

- отзывы официальных оппонентов;
- отзыв ведущей организации;
- и поступившие отзывы на автореферат;
- также содержится список адресатов, которым направлен автореферат;
- и дополнительно заявление от одного из оппонентов Саржевского Владислава Олеговича о том, что он не может присутствовать лично и просит зачитать его отзыв;

- а также распоряжение генерального директора председателя диссертационного совета Новичковой Галины Анатольевны по поводу передачи полномочий по ведению данного совета Сметаниной Наталии Сергеевне.

На этом список документов, находящихся в деле, завершен.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо большое! Приглашаем Курникову Елену Евгеньевну для изложения своей работы. Пожалуйста.

Е.Е. КУРНИКОВА

Глубокоуважаемый председатель, члены совета!

Докладывает основные положения диссертации.

(Автореферат имеется в деле).

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо, Елена Евгеньевна. Данная работа открыта для обсуждения. Пожалуйста, у кого какие вопросы к диссертанту есть?

Д.м.н. Д.Ю. КАЧАНОВ

Елена Евгеньевна, спасибо большое за очень интересный доклад! Но у меня вопрос: какой примерно процент пациентов, у которых не получилось провести мобилизацию ГСК и аферез?

Е.Е. КУРНИКОВА

Крайне низкий. У нас на момент завершения сбора данных для данной работы среди тех пациентов, у которых аферезы проводились, нам не удалось достигнуть целевых задач 2 пациентам, при этом менее 2×10^6 /кг CD34 было собрано только для 1 пациента – это 0,4%. И не помню точно, какой процент, но из 36 неудачных попыток

мобилизации потом только 13 или 10 пациентов не удалось мобилизовать для того, чтобы собрать стволовые клетки. То есть очень низкий процент неудачных мобилизаций и аферезов.

Д.м.н. Д.Ю. КАЧАНОВ

Спасибо большое! То есть я правильно понял, что из пациентов, которые «провалили» первую попытку мобилизации и афереза, в последующем большинству удалось их выполнить?

Е.Е. КУРНИКОВА

Да. Большинству удалось вторую или третью попытку мобилизации провести эффективно и провести аферез. Некоторым пациентам из этих 36 повторные попытки мобилизации не повторялись из-за прогрессии заболевания. Но из тех, для кого трансплантация была по-прежнему актуальна, большинству удалось выполнить аферез и эффективную мобилизацию.

Д.м.н. Д.Ю. КАЧАНОВ

Спасибо.

Проф. Д.Н. БАЛАШОВ

Елена Евгеньевна, спасибо огромное, очень интересная работа. Просто немножко подробностей. Могли бы Вы пояснить, от первой дозы G-CSF до того момента, когда Вы смотрели выход, то есть это на 3-и сутки или 72 часа, это какой-то показатель такой условно случайный? Можно некоторые подробности?

Е.Е. КУРНИКОВА

Дмитрий Николаевич, спасибо за вопрос. Большинству пациентов действительно мы начинали выполнять мониторинг CD34 позитивных клеток после двух мобилизаций. Обычно G-CSF вводился в утренние часы. Мы не отсчитывали, чтобы это было именно 72 часа или 80 часов, то есть мониторинг проводился утром 3-го дня стимуляции, небольшому количеству пациентов утром 4-го дня стимуляции, но для большинства мониторинг начинался на 3-й день.

Проф. Д.Н. БАЛАШОВ

То есть и стимуляция первая была утром тоже?

Е.Е. КУРНИКОВА

Да, в утреннее время.

Проф. Д.Н. БАЛАШОВ

Алексей Александрович подсказывает, что получается, что это 48 часов?

Е.Е. КУРНИКОВА

Утро 3-го дня.

Проф. Д.Н. БАЛАШОВ

То есть 48.

Е.Е. КУРНИКОВА

Да.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Еще вопросы к соискателю есть? Нет. Спасибо большое.

Тогда кто из двух руководителей представит характеристику соискателя?

Пожалуйста, Масчан Алексей Александрович.

Член-корр. РАН А.А. МАСЧАН

Уважаемые члены диссертационного совета, уважаемые гости! И профессиональная и научная карьера Елены Евгеньевны прошла перед нашими глазами в течение 30 лет (в этом году будет). И с самого первого дня своей работы медицинской сестрой и до этого эпизода, когда Елена Евгеньевна стоит на этой трибуне, она всегда проявляла тот комплекс качеств, который у большинства вызывал восхищение, у некоторых раздражение – она невероятно честна, скрупулезна, она имеет свое мнение, на которое не может повлиять мнение никого, в том числе научных руководителей. И, наверное, главное, что сделали ее научные руководители – это то, что они вовремя заметили все-таки желание Елены Евгеньевны сформулировать это в качестве научной работы.

На мой взгляд, Елена Евгеньевна внесла серьезные новшества и, в частности, этот феномен ранней мобилизации, который до нее на самом деле никто не использовал. И то, что она показала его значимость и предиктивную возможность, на мой взгляд, и она собственно с этого начала, и это является центром работы, хотя изначально нам казалось, что вполне достаточно будет проанализировать опыт с плериксафором.

Я считаю, что Елена Евгеньевна сформировалась сама для себя неожиданно как научный работник, настоящий научный работник со своим мнением, с умением анализировать тот материал, который она сама сгенерировала. И надеюсь, что члены диссертационного совета эту работу оценят по достоинству.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо большое, Алексей Александрович! И слово передается ученому секретарю.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, коллеги! Позвольте ознакомить вас с кратким содержанием документов, содержащимся в диссертационным деле.

Первым из этих документов является заключение организации, в которой выполнялась данная диссертационная работа – это наш Центр Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Данное заключение содержит краткую характеристику диссертанта. В Заключении подчеркивается актуальность темы исследования для науки и практики, в частности, необходимость совершенствования методов заготовки гемопоэтических стволовых клеток и возможные существующие варианты улучшения эффективности заготовки, а также нерешенные вопросы, которым была посвящена данная диссертационная работа.

Подчеркивается конкретное личное участие автора в получении научных результатов, в частности, все основные этапы работы: анализ литературы по теме исследования, консультация и формирование плана мобилизации пациентов, тактики афереза, формирование научной базы данных, обеспечение логистики забора образцов крови у больных с последующей транспортировкой в профильные лаборатории, статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялись автором лично.

Подчеркивается высокая степень обоснованности и достоверности

полученных результатов, что подтверждается, кроме того, публикациями в рецензируемых научных изданиях. Говорится о научной новизне полученных результатов, о том, что впервые в России выполнена оценка влияния эскалации мобилизационной терапии на повышение эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток; определены показания к изменению стандартной терапии в направлении эскалации мобилизации; впервые в России продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения нового агента плериксафора для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у детей; описаны оптимальные критерии эффективной мобилизации у детей, которые позволяют выполнить заготовку целевых доз гемопоэтического материала в зависимости от числа запланированных аутологичных трансплантаций; кроме того, впервые в России описан успешный опыт безопасного выполнения процедур афереза у пациентов младенческого возраста и у пациентов с массой менее 8 кг.

Подчеркивается практическая значимость данной работы, и говорится о том, что на основании работы разработана, апробирована и рекомендована для клинического использования тактика безопасной подготовки и выполнения процедуры афереза у педиатрических пациентов, в том числе у детей младенческого возраста.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, 5 из них – в научных изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки для публикации диссертационных работ, а также 3 статьи в иностранных журналах и 2 абстракта. Приводится перечень этих статей.

Говорится о том, что диссертационная работа соответствует заявленным специальностям, а именно специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.21. Педиатрия.

В Заключении говорится о том, что по актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Курниковой Елены Евгеньевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842

(со всеми последующими изменениями и дополнениями).

Заключение принято на совместном заседании сотрудников кафедры трансфузиологии и клинико-лабораторной диагностики и сотрудников клинических подразделений НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. По результатам голосования из 23 присутствующих все 23 проголосовали «за». Подпись заместителя генерального директора Михаила Александровича Масчана.

Также в деле содержится отзыв ведущей организации, каковой явилось Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В данном отзыве также подчеркивается актуальность темы диссертационной работы, ее направленность на нерешенные проблемы в области мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей. Подчеркивается, что если для взрослых данная проблема может считаться практически решенной, то для детской популяции исследований явно недостаточно, что во многом обуславливает актуальность диссертационной работы. Говорится о том, что данная работа выполнена в связи с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Говорится о научной новизне исследования и полученных результатах, о том, что автором впервые в России на большой группе пациентов выполнена оценка влияния эскалации мобилизационной терапии на повышение эффективности мобилизации; что впервые в России описаны оптимальные критерии эффективной мобилизации у детей; и опять же подчеркивается, что работа выполнила задачу по оптимизации и оценке эффективности процедур афереза у пациентов младенческого возраста и малого веса.

Говорится о высокой значимости полученных результатов для науки и практики. И даны рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Говорится о том, что полученные автором результаты могут быть применены в практическом здравоохранении в специализированных лечебных учреждениях онкогематологического и онкологического профиля, а также

в исследовательской работе, в учебном процессе в медицинских институтах, институтах последипломного профессионального образования врачей.

Также говорится о личном вкладе автора. Проводится достаточно подробный и емкий анализ содержания диссертации и отмечается ее завершенность.

В разделе «Недостатки по содержанию и оформлению работы» говорится о том, что работа заслуживает безусловной положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы. Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет.

В Заключении говорится, что диссертационная работа Елены Евгеньевны Курниковой на тему: «Адаптивная стратегия мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями» по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (со всеми последующими примечаниями), и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.21. Педиатрия, а ее автор Курникова Елена Евгеньевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв подписан заведующей отделением предтрансплантационной подготовки, кандидатом медицинских наук Покровской Ольгой Станиславовной.

Также на автореферат диссертационной работы поступило 3 отзыва. Все они положительные. В связи с этим я читаю только, откуда исходили эти отзывы, и кто подписывал их.

Первый отзыв на автореферат подписан врачом-гематологом отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кандидатом медицинских наук Мачневой Еленой Борисовной.

Второй отзыв также положительный, не содержащий каких-либо вопросов или замечаний, подписан заведующим отделением химиотерапии

онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, кандидатом медицинских наук, врачом-детским онкологом, врачом-гематологом Юлией Валерьевной Диникиной.

И третий отзыв также целиком позитивный, подписан заместителем главного врача по онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы Минздрава Свердловской области, кандидатом медицинских наук, врачом-детским онкологом, Заслуженным врачом Российской Федерации Фечиной Ларисой Геннадьевной.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо большое, Николай Владимирович! Поскольку замечаний и вопросов во всех оглашенных отзывах нет, поэтому, Елена Евгеньевна, Вам отвечать не надо будет.

Итак, мы продолжаем работу. Приглашается Казюкова Тамара Васильевна для выступления оппонента. Второй оппонент по уважительной причине не смог очно присутствовать, и его отзыв будет зачитан ученым секретарем.

Доц. Т.В. КАЗЮКОВА

Добрый день, Наталия Сергеевна! Здравствуйте, коллеги! Я рада вас приветствовать на этом празднике жизни, что мы услышали замечательную защиту диссертационной работы завершенной, прекрасной, которая выполнена в вашем центре.

Зачитывает положительный отзыв.

(Отзыв официального оппонента имеется в деле.)

Принципиальных каких-то замечаний, кроме такой большой педиатрической благодарности с огромным педиатрическим сердцем я не могу сказать. Никаких принципиальных замечаний, может быть, я, безусловно, что-то не понимаю, но принципиальных замечаний и возражений материалы диссертационной работы не вызывают.

Мне бы единственное что хотелось бы, может быть, в качестве пожелания высказаться таким образом, что, может быть, для широкого круга педиатров Вы в

ближайшее время какое-то, когда еще запал не прошел, найдете время изложить для педиатров технические или какие-то клинические факторы, которые могут оказать негативное влияние на проведение афереза гемопоэтических стволовых клеток. И какое влияние оказывают анатомо-физиологические особенности детей раннего возраста на развитие осложнений при проведении цитафереза гемопоэтических стволовых клеток?

Это было бы интересно для педиатров. Сделайте, пожалуйста.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо большое, Тамара Васильевна! Елена Евгеньевна, ответьте, пожалуйста, официальному оппоненту.

Е.Е. КУРНИКОВА

Уважаемая Тамара Васильевна! Спасибо Вам большое за Ваш замечательный отзыв!

И в ответ на Ваши вопросы хочу сказать, что, безусловно, не только объем циркулирующей крови играет значение для проведения успешного афереза у маленьких детей, но также, как я сказала, большое количество осложнений у маленьких детей связано с установкой центрального венозного катетера. Безусловно, у маленьких детей очень маленький диаметр центральных сосудов, и это также является таким осложняющим и лимитирующим в некоторых случаях фактором для успеха процедуры. И, кроме того, маленькие дети, к сожалению, довольно однотипно реагируют на любые осложнения, которые проходят в процессе процедуры. Как правило, это шокоподобные реакции. И именно поэтому мы исключаем все негативные факторы, которые могут как-то воздействовать на ребенка, чтобы у нас было максимальное понимание, что именно происходит, что нам нужно делать, как ребенку помочь, потому что, как правило, это реакция в виде резкой бледности, гипотонии и, как правило, она протекает очень тяжело. Поэтому у маленьких детей очень важно правильно подготовить к процедуре и беречь в процессе.

Доц. Т.В. КАЗЮКОВА

Я удовлетворена. Спасибо большое!

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо большое, Елена Евгеньевна, Тамара Васильевна! Слово передается ученому секретарю для оглашения отзыва второго оппонента.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Глубокоуважаемые члены диссертационного совета! Отзыв второго официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Саржевского Владислава Олеговича.

Зачитывает положительный отзыв официального оппонента В.О. Саржевского.

(Отзыв официального оппонента имеется в деле.)

Отзыв содержит два вопроса:

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 клеток крови 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.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо, Николай Владимирович. Елена Евгеньевна, ответьте, пожалуйста, оппоненту и членам ученого совета.

Е.Е. КУРНИКОВА

Отвечая на вопросы Владислава Олеговича.

Первый вопрос касался значения блоков IGEV у пациентов с лимфомами Ходжкина. Как мне кажется, наибольшее значение в высоком потенциале этого блока имеет входящий в его состав винорельбин, который обладает довольно мощным мобилизирующим действием, и также по результатам многих работ этот препарат может быть единственным мобилизующим агентом для мобилизации у пациентов,

например, со множественной миеломой. И по результатам многих публикаций, многих исследований он имеет даже некие преимущества перед мобилизирующими блоками с циклофосфамидом за счет своей меньшей иммуносупрессивной активности, меньшего иммуносупрессивного действия. Так что винорельбин играет важную роль для успеха в мобилизации пациентов с лимфомой Ходжкина.

Что касается вопроса о различиях эффективности сбора в зависимости от использованного сепаратора. Основная масса цитаферезов у нас была проведена на сепараторе Spectra Optia. На сепараторе Cobe Spectra было проведено значительно меньше аферезов. Оба эти сепаратора производятся одним и тем же производителем, отличаются только поколением. То есть Spectra Optia является более современным сепаратором. Когда это было актуально, я проводила сравнение эффективности сбора на этих двух сепараторах, она не отличалась и была абсолютно идентична. С тех пор, как сепаратор Cobe Spectra был выведен с российского рынка, в общем-то, этот вопрос больше не актуален. Но эффективность у них была одинаковая.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо большое, Елена Евгеньевна!

Данная диссертационная работа открыта для обсуждения. Пожалуйста, кто из коллег готов выступить неофициальным оппонентом? (Нет желающих). Работа, я считаю, что достаточно обсуждена, мы выслушали много вопросов и ответов Елены Евгеньевны. Таким образом, мы можем продолжить нашу работу дальше.

Итак, предлагаются в состав счетной комиссии: доктора Карачунский Александр Исаакович, Мякова Наталья Валерьевна и Майорова Ольга Андреевна. Предлагается проголосовать за представленный состав счетной комиссии. Единогласно.

Тогда члены диссертационного совета приглашаются расписаться в явочном листе и участвовать в голосовании.

(Проводится процедура тайного голосования и подсчет голосов).

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Счетная комиссия закончила свою работу. Председателем является Карачунский Александр Исаакович. Огласите, пожалуйста, Александр Исаакович.

Проф. А.И. КАРАЧУНСКИЙ

В результате подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Курниковой Елены Евгеньевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук присутствовало на заседании 19 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 12. Роздано бюллетеней – 19, осталось не розданных бюллетеней – 8, оказалось в урне – 19.

Результаты: «за» - 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Я предлагаю проголосовать за результаты работы счетной комиссии.

Протокол счетной комиссии утверждается единогласно.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо, Александр Исаакович.

И предоставляется слово Елене Евгеньевне для заключительного слова.

Е.Е. КУРНИКОВА

Глубокоуважаемые члены совета, коллеги! Я хотела бы сказать, что эта работа была проделана, практически благодаря всему коллективу нашей Клиники.

Конечно же, я хотела бы поблагодарить администрацию нашей Клиники Галину Анатольевну за то, что вообще наша Клиника существует и возможно проведение такого лечения, такой терапии нашим детям. Здесь была получена возможность собрать такое большое количество пациентов, которое позволило данному исследованию быть довольно значимым и отобразить множество важных факторов.

Я бы хотела поблагодарить своих непосредственных коллег, которые работают в нашем отделении трансфузиологии, Павла Евгеньевича как своего непосредственного руководителя, Алексея Александровича Масчана, которые уже очень давно помогают мне в этой работе и всячески продвигали эту работу.

Также хотела бы поблагодарить всех коллег всех клинических отделений Клиники, без них выполнение этой работы было бы невозможно.

И, конечно же, львиная доля этой работы была проделана коллегами лаборатории трансплантационной иммунологии – им отдельное спасибо, они

проделали громадную работу для обеспечения работы с основными данными.

Всем-всем большое спасибо!

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Спасибо, Елена Евгеньевна.

Заключение нашего диссертационного совета было роздано предварительно всем членам диссертационного совета. Все ознакомились. И вопрос: есть ли замечания по представленному заключению, пожелания у кого-нибудь из членов диссертационного совета?

(Члены совета обсуждают проект заключения, вносят изменения и дополнения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый алгоритм дифференцированной стратегии мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков, который базируется на определении качества ответа пациента на стандартную терапию гранулоцитарными колониестимулирующими факторами.

Предложено раннее начало мониторинга концентрации CD34+ клеток в периферической крови пациентов в процессе мобилизации, позволяющее выявить фокусную группу пациентов с наличием показаний для усиления терапии мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Предложена эффективная схема эскалации терапии мобилизации в случае плохого ответа на стандартную стимуляцию или необходимости сбора высоких доз ГСК. **Предложены** методика и стратегия модификации процедуры афереза для детей младенческого возраста и детей раннего возраста с низкой массой тела для обеспечения безопасности процедуры.

Доказана перспективность эскалации терапии мобилизации для пациентов «плохих» мобилизаторов и превосходство эскалированной терапии (за счёт увеличения дозы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и/или добавления плериксафора) над стандартной терапией Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг. В методике проведения афереза ГСК **доказаны** преимущества выполнения афереза

большого объёма над пролонгированием времени афереза без значимого увеличения объёма у пациентов с недостаточным качеством мобилизации.

На основании однофакторного и многофакторного анализа **выявлены** факторы риска сбора неоптимальной дозы гемопоэтических стволовых клеток для последующей ауто-ТГСК (менее $5 \times 10^6/\text{кг}$), такие как возраст старше 7 лет, мобилизация стандартной дозой Г-КСФ 10 мкг/кг и число CD34+ накануне афереза менее 15 кл/мкл, а в день афереза менее 20 кл/мкл. Помимо этого **выявлено**, что максимальная вероятность сбора оптимальной дозы ГСК была у пациентов с числом CD34+ накануне афереза > 30 кл/мкл, и у тех, у кого число CD34+ в день афереза было > 40 кл/мкл, при этом влияние других факторов на результат нивелируется. На основании **доказанного** негативного влияния низкой концентрации циркулирующих в периферической крови CD34+ клеток на конечный результат афереза, автором **предложены** новые критерии для усиления терапии мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от темпа мобилизации пациента и числа запланированных трансплантаций.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые унивариантный и мультивариантный анализ факторов, влияющих на результат афереза, был выполнен в такой большой когорте педиатрических пациентов с основными типичными злокачественными заболеваниями. По его результатам **доказана** не только корреляция между низкими темпами мобилизации и неоптимальным результатом афереза ГСК, но и выделены нозологии в нескольких возрастных периодах, оказывающие негативное влияние, такие как медуллобластома, неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, саркома Юинга. По результатам исследования **доказано**, что у пациентов, которым в процессе мобилизации увеличивалась в два раза доза Г-КСФ, кратность прироста CD34+ клеток в периферической крови за весь период была в 3 раза выше. **Доказано**, что максимальный прирост CD34+ клеток за сутки до дня афереза обеспечивает комбинированная терапия с плериксафором, а наименьший прирост наблюдается при терапии стандартной дозой Г-КСФ 10 мкг/кг. В ходе диссертационной работы были **получены** данные, расширяющие представления о показаниях к усилению мобилизационной терапии у детей, позволяющие улучшить эффективность сбора ГСК для пациентов. Применительно к проблематике диссертации эффективно был **применён** комплекс лабораторных методик и статистического анализа.

Применительно к проблематике диссертации **изучена** взаимосвязь проблемы плохой мобилизации педиатрических пациентов с типом и количеством предшествовавших блоков химиотерапии при каждом виде ЗНО, а также с возрастом. **Изучены** вопросы эффективности и безопасности терапии мобилизации, в том числе с применением плериксафора, безопасности процедуры афереза и подготовки к нему, среди педиатрических пациентов разных возрастных групп. **Изложены** аргументы в пользу ранней инициации мобилизации и афереза у пациентов с показаниями к проведению ауто-ТГСК.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработанная и внедрённая** в практику адаптивная стратегия мобилизации и афереза ГСК позволяет обеспечить большинство пациентов необходимым для выполнения ауто-ТГСК клеточным продуктом. Только у 1,9% пациентов мобилизация была неуспешна или не было собрано минимальной терапевтической дозы ГСК. Трансплантатом оптимального качества были обеспечены 82% пациентов. Была **разработана** логарифмическая шкала, благодаря которой можно определить требуемую концентрацию CD34+ клеток в периферической крови перед аферезом для достижения желаемого результата с вероятностями разной степени.

Основываясь на полученных результатах, **предложены** оптимальные периоды мобилизации и афереза для каждой формы ЗНО, после истечения которых происходит статистически значимое ухудшение результатов. **Вычислены** нижние пороговые значения числа CD34+ клеток для эффективного сбора требуемой дозы ГСК за одну процедуру афереза.

Определены новые критерии для усиления терапии мобилизации, которые потенциально способны улучшить результат мобилизации и афереза у пациентов с плохой или субоптимальной мобилизацией.

Автором **представлена** подробные методические рекомендации подготовки и безопасного проведения процедуры сбора гемопоэтических стволовых клеток у маленьких детей, в том числе младенческого возраста. Применительно к проблематике диссертации **эффективно использован** комплекс лабораторных исследований, а также современные методы статистической обработки данных.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа **построена** на проверяемых данных, может быть воспроизведена в клинической

практике специализированных отделений и клиник, согласуется с опубликованными в зарубежной литературе данными по теме диссертации. **Идея базируется** на анализе и обобщении клинических данных, полученных в ходе ретроспективного исследования у детей и подростков со злокачественными новообразованиями. Используются современные методики сбора и обработки информации, выборка пациентов репрезентативна – 533 пациента, выводы диссертационного исследования обоснованы и получены в соответствии с основными принципами доказательной медицины. **Установлена** взаимосвязь и взаимодополнение авторских результатов с результатами, представленными в независимых отечественных и зарубежных источниках по данной тематике, когда такое сравнение является обоснованным.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственной разработке протокола мобилизации и лабораторного контроля, формировании персональных планов мобилизации пациентов, индивидуальной тактики афереза, в непосредственной разработке дизайна исследования, формировании научной базы данных, сборе и обработке информации. Соискателем были сформулированы цель и задачи исследования, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было.

Соискатель Курникова Елена Евгеньевна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов в высокой значимости, актуальности и новизне работы. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи.

Диссертация Курниковой Елены Евгеньевны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в редакциях Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.21 г. № 426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

