

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ имени ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 24 марта 2023 г. № 4

О присуждении Курниковой Елене Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови, 3.1.21 – Педиатрия.

Диссертация «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 принята к защите 19 января 2023 г., протокол заседания №1, диссертационным советом 21.1.025.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997. Г. Москва, ул. Саморы Машела д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017, № 508/нк, (приказ от 24 сентября 2021 года № 974/нк, от 07 декабря 2022 года №1700 об изменении состава).

Соискатель Курникова Елена Евгеньевна, 06.10.1974 года рождения, в 2002 году окончила Российский государственный медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия». С 2002 по 2004 годы проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Педиатрия» на базе ГУ «НИИ Детской гематологии» Минздрава РФ.

С 2004 по 2011 годы работала врачом анестезиологом-реаниматологом в отделении Трансплантации костного мозга РДКБ, г. Москва. С 2011 года по настоящее время работает врачом-трансфузиологом в отделении трансфузиологии, заготовки и процессинга ГСК, младшим научным сотрудником отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений ТГСК ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, является врачом высшей категории.

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

Научные руководители:

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 им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Масчан Алексей Александрович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора - директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

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, врач-онколог, врач-гематолог 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, дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертационная работа Курниковой Е.Е. является завершённой научно-квалификационным трудом, основанном на собственном, уникальном материале. В работе решена актуальная задача по разработке эффективного и безопасного алгоритма мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток-предшественников у детей и подростков с ЗНО, включая детей младенческого возраста.

Достоверность и обоснованность выводов не вызывают сомнений, исходя из репрезентативности выборки и примененных современных методов статистической обработки. Практические рекомендации четко сформулированы и обоснованы, результаты работы имеют несомненный практический и научный потенциал. Оппонентами были заданы следующие вопросы:

1. 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?

2. 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?

3. Имело ли значение, какой сепаратор использовался для выполнения афереза? Имелись ли отличия по числу полученных CD34+ клеток, безопасности и осложнениям афереза?

Отмечено, что по актуальности темы, методическому уровню проведённых исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Курниковой Елены Евгеньевны соответствует требованиям п. 9, п. 10, п. 11, п. 13, п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что официальный оппонент, доктор медицинских наук, доцент, профессор, Саржевский Владислав Олегович является ведущим специалистом в области гематологии, онкологии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии, ведёт научную работу и имеет публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Официальный оппонент, доктор медицинских наук, доцент, профессор, Казюкова Тамара Васильевна – ведущий специалист в области педиатрии, ведёт научную работу в области здоровья пациентов младенческого и раннего детского возраста и имеет публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Официальные оппоненты дали своё письменное согласие.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своём положительном отзыве, составленном Покровской Ольгой Станиславовной, утверждённым генеральным директором ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Паровичниковой Еленой Николаевной, указала что диссертация Курниковой Елены Евгеньевны является научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача разработки современного алгоритма мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными новообразованиями, которые нуждаются в высокодозной

химиотерапии с поддержкой аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, степени достоверности полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Курникова Елена Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови, 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от «27» февраля 2023 г.

Выбор ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации основывается на том, что учреждение известно своими исследованиями в области гематологии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии, а также публикациями, близкими к теме защищаемой диссертации, способно оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов и дало своё согласие.

Соискатель имеет 45 опубликованных работ, в том числе 10 работ по теме диссертации, 5 из них опубликовано в научных изданиях, рекомендуемых в перечне ВАК Минобрнауки России для публикации диссертационных работ.

Наиболее значимые работы:

1. Maschan A.A. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF. / Maschan A.A., Balashov D.N., **Kurnikova E.E.**, Trakhtman P.E., Boyakova E.V., Skorobogatova E.V., Novichkova G.A., Maschan M.A. // Bone Marrow Transplantation. – 2015. – Vol. 50(8). – P. 1089-91. – DOI: 10.1038/bmt.2015.71. Степень участия 30%.
2. **Курникова Е.Е.** Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови / **Е.Е. Курникова**, И.Б. Кумукова, И.В. Гуз, Р.Д. Хисматуллина, Т.В. Шаманская, М.С. Фадеева, С.Ю. Глушкова, В.В. Бриллиантова, С.Р. Варфоломеева, П.Е. Трахтман. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16. – №1. – С. 28–39. – DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-28-39. Степень участия 95%.
3. **Курникова Е.Е.** Аферез ГСК крови у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / **Е.Е. Курникова**, И.Г. Хамин, В.В. Щукин, Т.В. Шаманская, М.С. Фадеева, Д.Е. Першин, П.Е. Трахтман. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – №2. – С. 152–159. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159. Степень участия 99%.
4. **Kurnikova E.** Plerixafor added to G-CSF allows mobilization of a sufficient number of hematopoietic progenitors without impacting the efficacy of TCR-alpha/beta depletion in pediatric haploidentical and genoidentical donors failing to mobilize with G-CSF alone / **Elena Kurnikova**, Pavel Trakhtman, Dmitry Pershin, Mariya Ilyushina, Rimma Khismatullina, Michael Maschan, Galina Novichkova, Alexey Maschan. // Journal of Clinical Apheresis. – 2021. – Vol. 36. – №4. – P. 547-5526. DOI:10.1002/jca.21891. Степень участия 70%.

Во всех вышеуказанных статьях можно отметить высокую степень личного участия автора: ведение базы данных пациентов, разработка дизайна исследования, формулирование целей и задач, сбор и анализ материала и литературных данных.

Опубликованные в журнале «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» статьи «Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови» и «Аферез ГСК крови у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» являются наиболее значимыми работами по теме диссертации. В них отражены базовые исследования эффективности и безопасности различных режимов мобилизации и афереза ГСК у детей, которые легли в основу данной диссертационной работы. Опубликованная в международном журнале «Bone Marrow Transplantation» статья «Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF» описывает ранний опыт применения нового препарата – плериксафора, у детей и является одной из первых опубликованных статей по этой теме в мире.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от:

Фечиной Ларисы Геннадьевны – кандидата медицинских наук, заместителя главного врача по онкологии и гематологии ГАУЗ СО «ОДКБ» Минздрава Свердловской области, заслуженного врача Российской Федерации;

Диникиной Юлии Валерьевны – кандидата медицинских наук, заведующей отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Мачневой Елены Борисовны – кандидата медицинских наук, врача-гематолога отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Все отзывы положительные, в них отмечена высокая актуальность темы исследования, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы. Критических замечаний в отзывах, поступивших на автореферат диссертации Курниковой Елены Евгеньевны, не содержится.

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 мониторингования 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.

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от «24» марта 2023 г., за решение важной задачи, имеющей существенное значение для специалистов в областях гематология с переливанием крови и педиатрия, касающейся проблемы разработки алгоритма и стратегии мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков со злокачественными опухолями, диссертационный совет принял решение присудить Курниковой Елене Евгеньевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 – докторов наук по специальности 3.1.28 Гематология и переливание крови и 4 доктора наук по специальности 3.1.21 Педиатрия, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали:  
за – 19, против – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель заседания-

Заместитель Председателя диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Наталия Сергеевна Сметанина

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

«24» марта 2023 г.

