

ОТЗЫВ

Официального оппонента кандидата медицинских наук, заведующего отделением трансфузиологии и процессинга гемопоэтических стволовых клеток федерального государственного бюджетного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» на диссертационную работу Степанян Нары Гарегиновны «Оптимизация методов мобилизации и сбора периферических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Проведение высокодозного курса химиотерапии с последующей реинфузией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток входит в стандарт консолидации терапии ряда злокачественных новообразований у детей. Несмотря на многолетний опыт трансплантационных центров в вопросе мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток, остаются вопросы с пациентами, которые не могут достигнуть необходимого уровня CD34+ клеток в процессе мобилизации, что требует внедрения новых режимов стимуляции и технологических оптимизаций сепарации клеточных продуктов. Чаще всего отсутствие успеха на этапе мобилизации гемопоэтических стволовых клеток обусловлено анамнезом заболевания пациента, где имеет место быть выраженная предлеченность (более 3 курсов химиотерапии до мобилизации), короткие межблоковые периоды и лучевая терапия.

В настоящее время отсутствует единое мнение о способах стимуляции гемопоэтических стволовых клеток. Мобилизация и аферез стволовых клеток у детей имеет свои особенности, особенно в группах пациентов до 1 года с экстремально низким весом и пациентов подростков с установленным диагнозом Саркома Юинга, для которых нередко фиксируются неудовлетворительные результаты мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. Учитывая все вышесказанное, необходимо проведение оптимизации режимов мобилизации и сепарации клеток с внедрением прогностических математических моделей для подготовки пациентов к сбору стволовых клеток. Именно этой актуальной задаче посвящена кандидатская диссертация Степанян Н.Г.

Научная новизна

Научная новизна работы Степанян Нары Гарегиновны бесспорна. На большом клиническом материале, включающем 230 пациентов детского возраста со злокачественными новообразованиями и 257 процедур афереза гемопоэтических стволовых клеток, автором убедительно показана методология оптимизации мобилизации стволовых клеток и афереза по завершению мобилизации. Впервые на территории Российской Федерации разработаны прогностические математические модели эффективности мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от ряда факторов. В ходе исследования впервые проведен сравнительный анализ эффективности 4 режимов мобилизации с выделением наиболее эффективного в различных возрастных группах детей.

Обоснованность и достоверность полученных результатов,

обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Степанян Нары Гарегиновны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования-

оптимизация методов мобилизации и сбора CD34+ клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями путем использования алгоритма выбора индивидуализированного протокола стимуляции и сбора, выбранного на основании оригинального метода расчета вероятности эффективности мобилизации и афереза.

Автором диссертации для выполнения поставленных задач были использованы 4 режима мобилизации гемопоэтических стволовых клеток с проведением последующего афереза на сепараторе типа Spectra Optia.

Автором диссертации был проведен глубокий анализ полученных результатов исследований в контексте современных взглядов на подходы к выполнению мобилизации, особенно группы пациентов с диагнозом Саркома Юинга, и афереза стволовых клеток. Были сформулированы научные положения и выводы о необходимости раннего мониторинга числа CD34+ клеток, ранней мобилизации гемопоэтических стволовых клеток после предшествующего курса химиотерапии без восстановления лейкоцитарного ростка, о включении дополнительных мобилизирующих агентов в мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток и проведения эскалирования дозы данных агентов.

В диссертационном исследовании выделены факторы, имеющие негативное влияние на мобилизацию. Практические аспекты касались оценки влияния эскалации мобилизации на эффективность афереза у педиатрических пациентов.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и изложена на 157 страницах, иллюстрирована 28 таблицами и 7 рисунками. Список литературы состоит из 166 источников, из которых 14 отечественных и 152 зарубежных.

В разделе «Введение» автором четко сформулирована цель и задачи исследования, конкретизирована его важность для оптимизации мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток для пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями с применением математических моделей.

Обзор литературы содержит данные по основным вопросам мобилизации и сбора периферических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями, приведены наиболее распространенные схемы мобилизации, сведения о методах сбора гемопоэтических стволовых клеток. Проведена аналитическая работа и проанализирована динамика различных подходов к мобилизации различных видов злокачественных новообразований, начиная с середины 1990-х годов до настоящего времени.

Во второй главе «Материал и методы исследования» автором подробно охарактеризованы группы пациентов, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели. Отражены методы статистической обработки полученных результатов. Проведена детальная характеристика групп исследования, включающая 230 пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Работа построена на сравнении 6 возрастных групп, получающих в разные периоды лечения мобилизацию в различных режимах и процедуры афереза гемопоэтических стволовых клеток. В классическом стиле описаны лабораторные методы обследования пациентов и критерии оценки эффективности мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. Отражены основные характеристики протоколов лечения пациентов.

В главе «Результаты» диссертант проводит сравнительный анализ эффективности 4 различных режимов мобилизации, технические параметры сепарации клеток, возрастные группы пациентов и предшествующее лечение пациентов. При помощи построения ROC-кривых автором определены

критические точки показателя «возраст пациента», оказывающие влияние на результаты мобилизации. Помимо этого, диссертантом проведен статистический анализ для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на эффективность мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. На основании оценки этого расчета диссертантом разработан алгоритм мобилизации с 6 видами моделей пациентов, для подбора самого оптимального режима мобилизации. В рамках данной диссертационной работы разработаны математические модели с высокой прогностической точностью, позволяющие оптимально стратифицировать пациентов на группы риска неуспешной мобилизации и афереза.

В выводах диссертации, следующих из полученных результатов, автором сформулированы основные научные положения работы, соответствующие поставленным целям и задачам исследования. Результаты диссертации отражены в 6 печатных работах, из них 3 научных статьи, опубликованы в ведущих российских изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Степанян Н.Г. сформулировать практические рекомендации по мобилизации и оптимизации режимов сепарации стволовых клеток.

Автором показано, что значимыми неблагоприятными для успешного афереза факторами стали: старший возраст пациентов-детей, относительно большой вес, начальные стадии заболевания, наличие предлеченности (проведение трех и более курсов химиотерапии), проведение в анамнезе лучевой терапии, наличие инфекционного процесса, низкий уровень тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови в день афереза, низкий уровень CD34+ клеток в крови на старте афереза, низкий объем циркулирующей крови пациента, гиперкоагуляция в период мобилизации и

необходимость использования плериксафора, эскалация дозы стимулирующих агентов при мобилизации, число токсичных препаратов, поздний ответ на мобилизацию, неуспешная мобилизация. Принимая во внимание все выше изложенные факторы, оказывающие значимое влияние на эффективность мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток методом аппаратного цитафереза с использованием клеточного сепаратора, лечащие врачи смогут выбрать один из предложенных алгоритмов для их проведения.

Созданные математические модели, позволят лечащим врачам оценить целесообразность проведения мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и их афереза, или выбрать момент для подготовки пациента к максимально успешной мобилизации и последующему аферезу CD34+ клеток из периферической крови. Это является необходимым условием для корректного и результативного плана терапии злокачественного новообразования с учетом обеспечения персонифицированного подхода к каждому ребенку.

Основные положения диссертационного исследования Степанян Н.Г. были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах, в том числе с международным участием. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебную и практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Заключение

Диссертация Степанян Нары Гарегиновны на тему: «Оптимизация методов мобилизации и сбора периферических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями» является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи по повышению эффективности мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток у

детей, нуждающихся в аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Актуальность проблемы, значительный объем исследований, их современный методологический и технический уровень, принципиальная новизна и их высокая научно-практическая значимость соответствуют требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

Заведующий отделением трансфузиологии

и процессинга гемопоэтических стволовых клеток

ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

кандидат медицинских наук

(3.1.28 Гематология и переливание крови), (14.01.21 Гематология и переливание крови)

Шерстнев Филипп Сергеевич



«20» августа 2025 г.

Подпись к м.п. Шерстнева Ф. С. «заверяю»

Директор
ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

доктор медицинских наук

Парамонов Игорь Владимирович



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России) 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д.72

Тел. (8332)54-17-70, mail: niigpk@fmbamail.ru, сайт: <https://www.niigpk.ru/>