

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по трансплантации, руководителя отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Зубаровской Людмилы Степановны на диссертационную работу 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

Заготовка клеточного трансплантата имеет ключевую роль в процессе аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Общепринятым этапом консолидации онкологических и гематологических заболеваний является высокодозный блок химиотерапии с последующей реинфузией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее простым и эффективным источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) являются, полученные методом мобилизации и афереза из цельной крови. Данный клеточный продукт может иметь высокую клеточность трансплантата и хорошую жизнеспособность клеток (более 95%) для проведения одной или двух аутологичных трансплантаций костного мозга согласно протоколу лечения. Основной задачей режима стимуляции гемопоэза является достижение необходимого количества стволовых CD34+ клеток в трансплантате, которое обеспечивает восстановление гемопоэза после высокодозной химиотерапии. В настоящее время в клинической

практике для стимуляции гемопоэтических стволовых клеток применяют гранулоцитарный – колониестимулирующий фактор в стандартных или эскалированных дозах как в монорежиме, так и совместно с химиопрепаратами, оказывающими «раздражающий» эффект на костный мозг, а также в комбинации с антагонистом рецептора chemokine receptor type 4 плериксафором. Пациентам более старшего возраста и подросткам возможно проведение более длительных аферезов, однако это может приводить к осложнениям и нежелательным реакциям.

В настоящее время отсутствует стандартный протокол стимуляции и афереза гемопоэтических стволовых клеток, с установленными оптимальными режимами и дозировками препаратов во временных рамках и с указанием контрольных точек лабораторного скрининга прироста уровня CD34+клеток. Необходимо определение критериев эффективности стимуляции для предлеченных пациентов и разработка шкалы оценки эффективности сбора стволовых клеток, что делает эту тему актуальной. Именной этой актуальной задаче посвящена кандидатская диссертация Степанян Н.Г.

Научная новизна

Научная новизна работы Степанян Н.Г. не вызывает сомнений. На достаточном клиническом материале, включающем 230 пациентов детского возраста со злокачественными новообразованиями, автором убедительно продемонстрирована методика оптимизации мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и афереза клеток по завершению стимуляции. Впервые на территории Российской Федерации разработан индивидуализированный протокол мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток помогающий осуществлять заготовку гемопоэтической стволовых клеток крови на разных этапах химиотерапевтического лечения больного, оценено влияние возраста, комбинации стимулирующих костный мозг препаратов,

диагноза и стадии заболевания. В рамках данной диссертационной впервые проведен сравнительный анализ эффективности 4 режимов мобилизации с выделением наиболее эффективного протокола. Проведена техническая оптимизация режимов сепарации, улучшающая качество клеточного трансплантата. Разработаны математические модели прогнозирования эффективности мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток, увеличивающие шансы сбора достаточного клеточного продукта в трансплантате.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Представленная диссертационная работа выполнена на высоком теоретическом и методическом уровне на основании которого лежит изучение уникального клинического материала, включающего 230 пациентов и 257 процедур афереза гемопоэтических стволовых клеток, позволившего оценить особенности мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. Обработка и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21..

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными. В заключении диссертант подчеркивает, что проведение мобилизации гемопоэтических стволовых клеток на невосстановленном гемопоэзе или в раннем периоде от окончания предшествующей химиотерапии может демонстрировать высокую эффективность мобилизации и качественный сбор после этого гемопоэтических стволовых клеток. Показано отрицательное влияние на результаты эффективной мобилизации и афереза лучевой терапии.

В работе Степанян Н.Г. выполнена сравнительная оценка 4 режимов мобилизации ГСК у детей, с выделением наиболее эффективного из них. Проанализированы лабораторные параметры пациентов, как до мобилизации, так и после нее, влияющие на мобилизационную активность. Объем исследования является достаточным для формирования и обоснования представленных выводов работы. Проведенное исследование позволяет предложить практическому здравоохранению оптимизированные методы мобилизации и афереза ГСК, повышающие качество сбора клеточных продуктов для проведения аутологичной трансплантации. Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности математических моделей прогнозирования успешности мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток, позволяющие в клинической практике в зависимости от значения формул, подобрать оптимальный режим мобилизации CD34+ клеток и оптимальные технические характеристики сепарации клеток.

Выполненная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современной клинической трансфузиологии в вопросы оптимизации режимов мобилизации и афереза у пациентов со злокачественными новообразованиями. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, включает введение, обзор литературы, главы материалы и методы исследования, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, имеет приложения, включающее – химиотерапевтические курсы лечения

различных солидных опухолей и злокачественных лимфом у детей, их длительность в зависимости от заболевания.

Диссертационная работа изложена на 157 страницах компьютерного текста, 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 со злокачественными новообразованиями с применением математических моделей.

Обзор литературы содержит данные по основным аспектам мобилизации и сбора периферических стволовых клеток у детей со злокачественными новообразованиями, приведены виды основных схем мобилизации, сведения о методах сбора гемопоэтических стволовых клеток. Автором проведена определенная аналитическая работа и проанализирована динамика различных подходов к мобилизации различных видов злокачественных новообразований, начиная с середины 1990-х годов до настоящего времени. В работе отражена роль высококлеточного продукта в рамках высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении заболевания, приведены различные схемы воздействия и их эффективность.

Материалы и методы исследования описаны во второй главе. Автором проведена детальная характеристика групп исследования, включающих 230 пациентов с различными видами онкологических и гематологических заболеваний. Работа построена на сравнении 6 возрастных групп, получающие на разных терапевтических периода режимы мобилизации и процедуры афереза гемопоэтических стволовых клеток. В данном разделе отражены подробные характеристики пациентов всех групп, включая пол, возраст, стадию и распространенность опухолевого процесса, этап терапии,

показали общего анализа крови, данные о клеточном составе крови после мобилизации и афереза, а также обширные данные о клеточном составе трансплантата. В классическом стиле описаны лабораторные методы скрининга пациентов и критерии оценки эффективности мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. Отражены основные положения 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. Также представлено отсутствие зависимости эффективности афереза от диагноза и степени вовлечения костного мозга. При этом выделена отрицательная роль таких препаратов как карбоплатин, цисплатин, темозоламид. Очень важен аспект изучения влияния возраста на эффективность мобилизации ГСК. При помощи построения ROC-кривых диссертантом определены критические точки возраста детей, после которых могут ухудшаться результаты мобилизации. Помимо этого, диссертантом проведен однофакторный и многофакторный анализ для выявления наиболее значимых факторов, влияющих на эффективность мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. На основании этого анализа диссертантом разработаны индекс прогнозирования успешности как мобилизации, так и афереза гемопоэтических стволовых клеток, обладающий не только высокой прогностической точностью, но и позволяющий оптимально стратифицировать пациентов на группы риска, для выбора режимов мобилизации. Чувствительность разработанных индексов составляет 87,7%, и 77,0% соответственно.

В выводах диссертации, следующих из полученных результатов, автор сформулировала основные научные положения работы, соответствующие выполненным целям и задачам исследования. Полученные результаты диссертации отражены в 6 печатных работах, из них 3 научных статьи,

опубликованы в ведущих российских изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки.

Диссертационная работа изложена на хорошем научном языке. Автореферат полностью отражает характер выполненного исследования.

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 гемопоэтических стволовых клеток.

Автором показано, что значимыми неблагоприятными для успешного афереза факторами стали: более старший возраст, больший вес, начальные стадии заболевания, наличие предлеченности, проведение лучевой терапии, наличие инфекционного процесса, низкий уровень тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови в день афереза, низкий уровень стволовых клеток крови на старте афереза, низкий объем циркулирующей крови, гиперкоагуляция, необходимость использования плериксафора, эскалация дозы стимулирующих агентов при мобилизации, число токсичных препаратов, поздний ответ на мобилизацию. 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, имея возможность предсказывать их результативность, 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 злокачественных новообразований с учетом обеспечения персонализированного 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.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В качестве дискуссии хотелось бы обсудить следующее:

1. Имея данные многофакторного и однофакторного анализов по влиянию на эффективность афереза ГСК у детей и подростков, возможно ли создание калькулятора, определяющего индивидуальный период оптимального сбора и протокола мобилизации.

Заключение

Диссертационная работа Степанян Нары Гарегиновны «Оптимизация методов мобилизации и сбора периферических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и методическом уровне, в которой решена актуальная задача в области онкологии – оптимизация режимов мобилизации и афереза гемопоэтических стволовых клеток. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Степанян Н.Г. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции

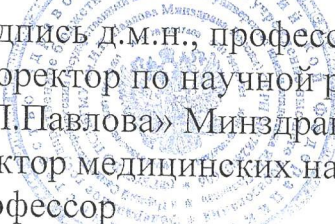
постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, 3.1.28 Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.28 Гематология и переливание крови), (14.01.08 Педиатрия), профессор заместитель директора по трансплантации – врач-гематолог клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Зубаровская Людмила Степановна

«26» 08 2025г.



Подпись д.м.н., профессора Зубаровской Л.С. «заверяю»
Проректор по научной работе ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. академика И.П.Павлова» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Кулагин Александр Дмитриевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8
Тел. +7 (812) 338-62-62, mail: info@lspbgmu.ru, www.lspb-gmu.ru