

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель генерального директора

МНИОИ им. П.А. Герцена –

Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,

д.м.н., профессор А.А. Костин



*А.А. Костин*

2015

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Московский научно-исследовательский онкологический институт  
имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного**

**учреждения «Национальный медицинский исследовательский  
радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**о диссертации Макаровой Полины Михайловны на тему: «Применение  
мультипотентных мезенхимных стромальных клеток для лечения септического шока у  
больных в состоянии агранулоцитоза», представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 - Гематология и переливание  
крови и 14.01.20 - Анестезиология и реаниматология.**

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с планами соответствующих  
отраслей науки**

Больные, страдающие онкогематологическими заболеваниями, являются иммунокомпрометированными как в силу нарушений, обусловленных самим заболеванием, так и в связи с проводимой терапией. В онкогематологии проблема инфекционных осложнений является чрезвычайно актуальной, поскольку применение агрессивных высокодозных схем цитостатической терапии, применение глюкокортикоидных гормонов приводит к продолжительной глубокой нейтропении и тяжелой иммуносупрессии. Самым тяжелым проявлением сепсиса является септический шок, выживаемость при котором у пациентов в состоянии миелотоксического агранулоцитоза не превышает 27%. Увеличение выживаемости при сепсисе и септическом шоке за последние десятилетия достигнуто не за счет принципиально новых методов лечения, но благодаря организационным мероприятиям – созданию международных рекомендаций по лечению сепсиса и септического шока, в которых описана последовательность действий и целевые показатели. В то же время резервы традиционного подхода (назначение эмпирической терапии антибиотиками широкого спектра



действия, вазопрессорная поддержка, внутривенное применение глюкокортикоидных гормонов и пр.) во многом исчерпаны, что делает необходимым разработку принципиально новых методов лечения.

В настоящее время сепсис рассматривается не только как результат прямого действия микроорганизмов на макроорганизм, но и как следствие существенных нарушений иммунной системы, проходящих в своем развитии путь от избыточной фазы гипервоспаления к состоянию иммунопаралича. Таким образом, организм является активным участником деструктивного, а точнее аутодеструктивного процесса. Это обусловлено гиперпродукцией эндогенных факторов, которые инициируют и поддерживают системную воспалительную реакцию, развивающуюся в ответ на внедрение микроорганизмов и их компонентов, приводя к развитию полиорганной недостаточности.

Все вышеизложенное указывает на необходимость внедрения в медицинскую практику терапии больных с сепсисом методов иммуномодуляции. Представляется, что одним из перспективных направлений работ по данной проблематике является использование в качестве такой терапии мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, обладающих уникальными иммуномодулирующими свойствами.

Применение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток с лечебной целью основано на их способности выделять факторы роста, которые регулируют иммунный эффект Т- и В-клеток, дендритных клеток, моноцитов, нейтрофилов, макрофагов, влияя тем самым на эндотелиальную и эпителиальную проницаемость, продукцию противовоспалительных и провоспалительных цитокинов и уменьшая выраженность воспаления.

Исследование биомаркеров позволяет не только диагностировать сепсис, но и дифференцировать бактериальную от вирусной или грибковой инфекции, системную от локальной инфекции, с большой долей вероятности дифференцировать грамотрицательную и грамположительную инфекцию, оценить ответ на проводимую антибиотическую терапию. На сегодняшний день в клинической практике наиболее часто используются несколько маркеров сепсиса - С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), ИЛ-6, а с недавнего времени и новый маркер - пресепсин, о значимости которого в клинической практике известно немного.

Пресепсин может иметь прогностическое значение, поскольку в ряде работ было показано, что его концентрация повышается пропорционально тяжести заболевания, достигая больших значений при тяжелом сепсисе. Однако, большая часть исследований значимости пресепсина выполнена у пациентов вне состояния цитопении. Будет ли вырабатываться пресепсин при сепсисе у больных в состоянии агранулоцитоза, в отсутствие циркулирующих моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, не известно. В литературе в последние годы опубликованы единичные работы по этой проблеме.



Таким образом, диссертационная работа П.М. Макаровой, посвященная изучению эффективности применения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток в лечении септического шока у больных в состоянии агранулоцитоза и исследование диагностической значимости нового биомаркера пресепсина, является своевременной и актуальной.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые в России опубликованы результаты применения, а также показана возможность и эффективность мультипотентных мезенхимных стромальных клеток в качестве терапии септического шока у больных в состоянии агранулоцитоза. Автором показано, что эффекты мультипотентных мезенхимных стромальных клеток осуществляются за счет снижения выраженности воспаления и уменьшения полиорганной недостаточности. У больных отмечено достоверное увеличение 28-дневной выживаемости в три раза по сравнению со стандартной терапией септического шока, однако долгосрочная выживаемость больных, леченых и не леченых мультипотентными мезенхимными стромальными клетками, не различается.

У больных, леченых мезенхимными клетками, достоверно быстрее снижались уровни всех воспалительных маркеров, раньше стабилизировались показатели гемодинамики и дыхательная функция, быстрее регрессировали элементы полиорганной недостаточности. Была показана безопасность применения мезенхимных клеток.

Также, у больных с сепсисом и септическим шоком в состоянии агранулоцитоза подробно охарактеризованы хорошо известные воспалительные маркеры и новый биомаркер – пресепсин, показана их диагностическая значимость и возможность применения у этой категории пациентов. Даны точные рекомендации по использованию и интерпретации различных воспалительных маркеров у больных с септическим шоком.

### **Значимость для науки полученных автором диссертации результатов**

Работа имеет несомненную практическую и научную значимость: найден еще один эффективный способ лечения септического шока у больных в состоянии агранулоцитоза, который позволяет снизить смертность пациентов по сравнению со стандартной терапией септического шока. В диссертационной работе показана возможность использования в диагностике сепсиса и септического шока у больных в состоянии агранулоцитоза различных маркеров воспаления, описаны критерии постановки диагноза сепсиса.

Подробно описан новый маркер сепсиса - пресепсин, показана эффективность его применения в гематологической и онкологической практике. В результате проведенной работы показано,



что у всех пациентов с СШ в состоянии агранулоцитоза плазменная концентрация пресепсина была значительно выше референсных значений. Отмечен значимо более низкий уровень пресепсина у выживших больных после введения ММСК по сравнению с контролем. И, хотя, не удалось установить взаимосвязи между этиологией бактериального сепсиса и уровнем пресепсина, отмечены высокие его значения у пациентов с грибковым сепсисом. Однако, для диагностики септического шока пресепсин обладает низкой чувствительностью и невысокой специфичностью. Также, к ограничениям его диагностической значимости автор относит заместительную почечную терапию. В качестве маркеров сепсиса и септического шока рекомендовано использовать прокальцитонин, уровень которого повышается при грамположительном, грамотрицательном сепсисе и при фунгемии, при этом, концентрация прокальцитонина в сыворотке крови коррелировала с тяжестью состояния больных. Автором резюмировано, что прогностическое значение имели не абсолютные значения провоспалительных маркеров у больных сепсисом, а их динамика в процессе лечения: успешная терапия сепсиса и СШ сопровождалась снижением уровня провоспалительных маркеров. Все провоспалительные маркеры повышались не только при бактериальном, но и грибковом сепсисе, причем иногда при фунгемии уровни этих маркеров оказывались выше, чем при бактерисмии.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы в практической деятельности гематологических и реанимационных отделений, в исследовательской работе, также в учебном процессе в медицинских институтах, институтах усовершенствования врачей. Данные, полученные в исследовании, могут быть использованы в повседневной работе врачей: онкологов, гематологов и анестезиологов-реаниматологов. В результате выполненного исследования показан еще один метод лечения септического шока у больных онкогематологическими заболеваниями.

### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликовано четыре статьи и одни тезисы, которые полно отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям. Основные результаты исследования докладывались на конференциях.

### **Заключение**

Диссертационная работа Макаровой П.М. «Применение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток для лечения септического шока у больных в состоянии



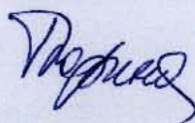
агранулоцитоза» является законченной, самостоятельно выполненной квалифицированной научной работой, в которой решена научная проблема – найден способ лечения септического шока у больных в состоянии агранулоцитоза.

Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны. Для статистической обработки материалов и анализа результатов использованы современные компьютерные программы. Обоснованность и значимость полученных в результате исследования выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают основное содержание диссертации. Работа заслуживает безусловной положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Таким образом, по актуальности, объему, уровню проведенных исследований и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 - гематология и переливание крови и 14.01.20 - анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден на научной конференции сотрудников отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (протокол № 10, 22.12.2015).

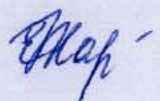
Руководитель отделения высокодозной терапии  
с блоком трансплантации костного мозга  
МНИОИ им. П.А. Герцена-  
Филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,  
Кандидат медицинских наук



Н.Г. Тюрина

Подпись кандидата медицинских наук, Н.Г. Тюриной заверяю

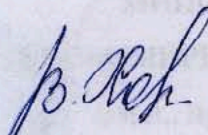
Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена-  
Филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,



Е.П. Жарова




Руководитель отдела анестезиологии и реанимации  
МНИОИ им. П.А. Герцена-  
Филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,  
Доктор медицинских наук

 В.Э. Хороненко

Подпись доктора медицинских наук, В.Э. Хороненко заверяю

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена-  
Филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.



 Е.П. Жарова

Наталья Геннадьевна Тюрина, руководитель отделения высокодозной терапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,

кандидат медицинских наук  
125284, Москва, 2й Боткинский проезд, дом 3  
+7(495)945-80-20  
+7(495)945-14-70  
[mnioui@mail.ru](mailto:mnioui@mail.ru)

Виктория Эдуардовна Хороненко, руководитель отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,

доктор медицинских наук  
125284, Москва, 2й Боткинский проезд, дом 3  
+7(495)945-80-20  
+7(495)945-14-70  
[mnioui@mail.ru](mailto:mnioui@mail.ru)