

Отзыв

официального оппонента

доктора медицинских наук, руководителя научно-исследовательской лаборатории трансплантации костного мозга федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» Грицаева Сергея Васильевича на диссертационную работу Щекиной Антонины Евгеньевны на тему «Интенсивная терапия жизнеугрожающих осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальностям 3.1.28 «Гематология и переливание крови» и 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология».

Актуальность темы исследования

Принципиальная позиция аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АллоТГСК) в алгоритме лечения больных заболеваниями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей обоснована вероятностью излечения. Уникальность АллоТГСК по сравнению с другими, современными, медицинскими технологиями обусловлена совмещением в одной методике двух разных механизмов воздействия на лейкозные клетки: цитостатического и иммуноопосредованного. Совершенствование отдельных этапов АллоТГСК, включая улучшение контроля за реакцией трансплантат против лейкоза и повышение качества противoinфекционной защиты, сделало данный метод доступным для большинства больных неблагоприятными вариантами заболеваний системы крови. Вместе с тем следует отметить, что простое увеличение числа выполняемых АллоТГСК не может механически трансформироваться в улучшение выживаемости больных без соответствующей терапии поддержки. Речь идет не столько о достаточном объеме гемокомпонентной терапии и соответствующем лабораторном мониторинге сколько о своевременном оказании высококвалифицированной специализированной реанимационной помощи. Осложнения, развивающиеся в период тотальной аплазии костного мозга вследствие химиотерапевтической составляющей режима кондиционирования, а также последствия иммунного конфликта, возникающие независимо от интенсивности профилактики реакции трансплантат против хозяина и степени HLA-совместимости реципиента и донора, сопряжены с высокой вероятностью летального исхода при отсутствии надлежащего реанимационного пособия. Как следствие нивелируются усилия гематологов

по преодолению резистентности лейкозных клеток и подготовке больного к трансплантации, впустую расходуются значительные физические усилия и финансовые затраты.

Наряду с профессиональной квалификацией немаловажным условием эффективности реанимационных мероприятий, направленных на коррекцию жизнеугрожающих состояний, являются знания о частоте, структуре и вероятности развития тех или иных осложнений, а также информация о возможных последствиях реанимационного пособия на краткосрочный и отдаленный прогноз. Осведомленность соответствующими данными позволяет скорректировать объем и характер интенсивной терапии и, как следствие, улучшить качество оказываемой медицинской помощи со снижением числа неблагоприятных исходов.

Тем самым актуальность диссертационной работы, выполненной Щекиной Антониной Евгеньевной, представляется несомненной. Для реализации поставленной цели исследования автором были сформулированы 6 задач, решение которых позволило в полной мере ответить на вопрос о влиянии интенсивной терапии жизнеугрожающих осложнений, возникающих при АллоТГСК, на краткосрочный и отдаленные прогнозы.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Научная новизна работы обеспечена анализом данных значительного количества больных заболеваниями системы крови, находящихся в реанимационном отделении, по результатам которого в полной мере была реализована попытка выделения факторов риска развития жизнеугрожающих осложнений. Соискателем охарактеризована структура критических синдромов, послуживших основанием для инициации реанимационного пособия. Сформулированы критерии диагностики тромботической микроангиопатии, возникающей при проведении АллоТГСК. Выделены показатели, которые ассоциированы с ранней летальностью больных, поступивших в реанимационное отделение. Убедительно продемонстрирована значимость успешного разрешения жизнеугрожающих осложнений на отдаленный прогноз больных острыми лейкозами.

По результатам выполненного исследования Антониной Евгеньевной сформулированы практические рекомендации, реализация которых несомненно послужит дальнейшему повышению качества специализированной медицинской помощи больным заболеваниями системы крови в условиях увеличивающегося числа выполняемых АллоТГСК.

**Степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,
их достоверность и научная новизна**

Степень достоверности проведенных исследований и полученных результатов не вызывает сомнений: работа выполнена на данных обследования и лечения 650 больных, которым была выполнена АллоТГСК, четверти из которых оказывалось соответствующее их состоянию реанимационное пособие. При изучении частоты и тяжести тромботической микроангиопатии был применен комплексный подход, включающий определение концентрации растворимого мембраноатакующего комплекса терминального фрагмента системы комплемента sC5b-9. Для получения расчетных показателей соискателем были использованы современные методы статистической обработки данных. Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены в рамках принципиальных национальных и международных конференций. По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом,
замечания по оформлению**

Диссертационная работа Щекиной А.Е. изложена на 170 страницах компьютерного текста, оформлена согласно предъявляемым требованиям, содержит введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, две главы собственных результатов, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Иллюстративный материал включает 24 таблицы и 42 рисунка, которые удачно дополняют текстовую информацию. Библиографический список содержит 260 источников литературы, из которых 25 русскоязычные и 235 на английском языке.

Во введении аспирантом обоснована актуальность исследования, сформулирована цель и определены задачи, необходимые для решения поставленной цели. Изложены научная новизна и практическая ценность исследования. Представлены сведения о положениях, выносимых на защиту, степени достоверности и апробации результатов.

В обзоре литературы диссертантом проведен подробный анализ имеющихся сведений о состоянии проблемы. Изложены основные этапы эволюции взглядов на целесообразность проведения интенсивной терапии и жизнеобеспечения реципиентов при выполнении АллоТГСК. Охарактеризованы посттрансплантационные осложнения. Описано значение тромботической микроангиопатии в формировании тяжелых

посттрансплантационных осложнений. Упомянуты причины развития жизнеугрожающих осложнений при выполнении АллоТГСК. Акцентируется внимание на роли факторов, связанных с проведением АллоТГСК, на выживаемость больных в посттрансплантационном периоде. Аналитический подход к изложению литературных данных закономерно подводит автора и читателей к актуальности сформированной цели диссертационной работы.

Глава «Материалы и методы» содержит подробную клинико-лабораторную характеристику больных, включенных в исследование, с описанием диагноза заболевания, вида трансплантации, режима профилактики реакции трансплантат против хозяина. Представлены дизайн исследования по изучению результатов интенсивной терапии, дизайн исследования по скринингу тромботической микроангиопатии. Описаны методы определения активности ADAMTS13 и концентрации sC5b-9. Даны основные понятия. Подробно расписаны использованные методы статистической обработки.

В главе «Интенсивная терапия у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» соискателем приводятся данные о частоте и структуре жизнеугрожающих осложнений, выделены факторы риска их развития, а также показатели, сопряженные с вероятностью летального исхода. Несомненный интерес представляют данные, касающиеся инфекционных осложнений, включая септические. Разобраны отдаленные исходы больных, наблюдавшихся в реанимационном отделении. Выполнен сравнительный анализ выживаемости в зависимости от нахождения или отсутствия необходимости перевода в отделение интенсивной терапии.

В главе «Трансплант-ассоциированная тромботическая микроангиопатия у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» Антонина Евгеньевна Щекина представляет собственные данные по изучению частоты развития тромботической микроангиопатии, доказывает вариабельность ее клинико-лабораторных проявлений и устанавливает низкую прогностическую ценность мембраноатакующего комплекса комплемента в качестве критерия, верифицирующего тромботическую микроангиопатию.

В главе «Обсуждение результатов» соискатель подводит черту под выполненной научно-исследовательской работой путем обобщения результатов и сопоставления собственных данных с данными других авторов, что, в итоге, аргументированно подводит читателя к выводу о правомочности сделанных заключений.

Выводы и рекомендации по практическому использованию результатов диссертационного исследования сформулированы четко, лаконично, научно обоснованы и логично завершают проделанную работу.

Текст диссертации написан хорошим языком, расположение материала в совокупности с выверенной последовательностью изложения и достаточным по объему иллюстративным материалом делают восприятие изложенного материала доступным и понятным.

Автореферат в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний нет.

На вопросы, возникшие в процессе ознакомления с диссертационной работой, получены четкие ответы, которые лишней раз подчеркнули профессиональный уровень соискателя.

Дополнительных вопросов нет.

Заключение

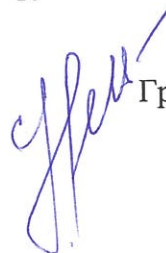
Диссертационная работа Щекиной Антонины Евгеньевны «Интенсивная терапия жизнеугрожающих осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных исследований решена актуальная научно-практическая задача по повышению качества медицинской помощи, оказываемой больным заболеваниями системы крови при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которая имеет важное значение для гематологии и интенсивной терапии.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости представленное диссертационное исследование Щекиной Антонины Евгеньевны, выполненное под научным руководством доктора медицинских наук Геннадия Мартиновича Галстяна и кандидата медицинских наук Михаила Юрьевича Дрокова, соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями и дополнениями) в редакции от 26 января 2023 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой ученой

степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «Гематология и переливание крови» и 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови),
руководитель научно-исследовательской лаборатории трансплантации костного мозга
федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-
исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-
биологического агентства»



Грицаев Сергей Васильевич

Подпись доктора медицинских наук

Грицаева Сергея Васильевича заверяю

ученый секретарь ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России,

доктор медицинских наук



Павлова Ирина Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-
исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-
биологического агентства»

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, д.16

тел.: +7 (812) 309-79-81; e-mail: bloodscience@mail.ru

сайт: <http://www.bloodscience.ru/>

«04» августа 2023 г.