

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, директора федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Царенко Сергея Васильевича на диссертационную работу Щекиной Антонины Евгеньевны на тему «Интенсивная терапия жизнеугрожающих осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленной 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

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартом лечения, позволяющим добиться длительных ремиссий или даже полного излечения при многих онкогематологических, врожденных и приобретенных заболеваниях системы крови. Несмотря на успехи, достигнутые при лечении заболеваний системы крови с применением алло-ТГСК, летальность, связанная с трансплантацией, остаётся значимой проблемой, поскольку трансплантационный процесс и последующий посттрансплантационный период сопряжен с высоким риском множественных осложнений, включающих инфекции, реакцию «трансплантат против хозяина», токсические эффекты кондиционирования, которые, в свою очередь, определяют развитие острых органых дисфункций и критических состояний. Лечение таких больных должно проводиться в условиях отделения анестезиологии и реанимации с применением методик протезирования жизненно важных органов. Однако ранее существовала парадигма, что интенсивная терапия онкогематологических больных, и тем более реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК) – это просто процесс продления болезни и страданий. Летальность в отделениях реанимации достигала 90%, а при проведении ИВЛ – 100 %. Однако за последние десятилетия в медицине критических состояний, гематологии, трансплантологии произошли коренные сдвиги, что позволило

улучшить не только результаты лечения, но и качество жизни больных. Значительно снизилась смертность больных от септического шока, острой дыхательной недостаточности, при проведении искусственной вентиляции легких. Совершенствование алло-ТГСК, принципов противомикробной терапии, сопроводительной терапии и мониторинга позволили улучшить прогноз реципиентов алло-ГСК, у которых возникли критические состояния. В сравнительных исследованиях было показано, что за последние десятилетия летальность в ОРИТ уменьшилась. Однако подходы к госпитализации в ОРИТ, возможности интенсивной терапии критических состояний у реципиентов алло-ГСК в разных трансплантационных центрах разные, что сказывается на результатах лечения. Даже в передовых трансплантационных центрах летальность в ОРИТ широко варьирует. Данные о результатах интенсивной терапии критических состояний у реципиентов алло-ТГСК в российских трансплантационных центрах отсутствуют. Во всем мире происходит рост количества выполняемых алло-ТГСК, поэтому специалистам в области интенсивной терапии, работающим, в том числе с онкогематологическими больными, необходимо быть осведомленными об особенностях течения трансплантационного процесса и возможных осложнениях.

Кроме того, отдельный интерес представляет судьба больных после выписки из ОРИТ, поскольку роль интенсивной терапии в лечении реципиентов алло-ГСК остается малоизученной: она все еще нецелесообразна или существуют отдельные группы больных, для которых интенсивная терапия эффективна и позволяет достичь и сохранить последующие длительные ремиссии в этапном лечении онкогематологических заболеваний?

Таким образом, актуальность выбранной темы диссертации обусловлена ограниченностью данных о потребности в проведении интенсивной терапии и ее результатах у больных, перенесших алло-ТГСК. Полученные данные могут быть использованы в отделениях реанимации трансплантационных центров.

Научная новизна

Научная новизна работы состоит в том, что на большом собственном материале изучены особенности развития критических состояний, возникающих при проведении аллогенной трансплантации. Была определена потребность в интенсивной терапии реципиентов алло-ГСК (26,8 %), оценена структура жизнеугрожающих осложнений у больных, перенесших алло-ТГСК, в зависимости от особенностей ее выполнения. Показано, что именно сепсис и септический шок (27,9 %), а также острая дыхательная

недостаточность (23,9 %) являются основными причинами перевода в отделение реанимации, то есть жизнеугрожающие осложнения, обусловленные, главным образом, тяжелым инфекционным процессом. Показано, что наибольший риск госпитализации в ОРИТ существует у больных вне ремиссии лейкозов и при развитии РТПХ или несостоятельности трансплантата, то есть в ОРИТ поступают больные с наиболее неблагоприятным прогнозом, тем самым обеспечивая негативную «селекцию» трансплантационных больных.

Исследование позволило выявить прогностически благоприятные и неблагоприятные группы реципиентов алло-ТГСК, у которых развиваются жизнеугрожающие инфекционные осложнения. Показано, что развитие сепсиса, даже протекающего с септическим шоком, в том случае, если он возникает в ранней фазе до приживления трансплантата, несмотря на период аплазии костного мозга, сопровождается наилучшей общей выживаемостью, которая достигает 40 % в отдаленном периоде.

Основным результатом работы являются расчеты отдаленных результатов лечения реципиентов алло-ГСК, у которых развились жизнеугрожающие осложнения. Выполнен сравнительный анализ показателей выживаемости у больных, которые нуждались в интенсивной терапии, в сравнении с теми, кому интенсивная терапия не проводилась. Показано, что, в целом, общая выживаемость больных, переведенных в ОРИТ, к сожалению, хуже, чем у реципиентов алло-ГСК, которым не требовалось проведение интенсивной терапии по причине жизнеугрожающих осложнений. Тем не менее, в искусственно выделенной группе больных которым, алло-ТГСК выполняли в полной ремиссии острых лейкозов с использованием стволовых клеток крови после химиотерапевтического воздействия пониженной интенсивности, выживаемость успешно пролеченных и выписанных из ОРИТ больных могла быть сравнима с выживаемостью больных, которым госпитализация в ОРИТ после алло-ТГСК не потребовалась, что подчеркивает необходимость своевременного перевода таких больных в отделения реанимации для улучшения исходов их лечения. Полученные данные могут быть использованы гематологами и реаниматологами для более тщательной стратификации больных, поскольку у части больных отдаленный прогноз при переводе в ОРИТ не хуже, чем у тех, кто не нуждался в интенсивной терапии.

Отдельной частью работой явился проспективный скрининг трансплант-ассоциированной микроангиопатии (ТА-ТМА). В рамках лабораторной части работы было оценено неоднозначное значение исследования концентрации мембраноатакующего комплекса комплемента для диагностики ТА-ТМА.

Ценность для науки и практики

Ценность диссертационной работы Щекиной А.Е. заключается в том, что полученные результаты дополнили представления о роли интенсивной терапии в лечении реципиентов алло-ГСК и способствуют пересмотру ранее существовавшей парадигмы о заведомо неблагоприятном прогнозе у всех реципиентов алло-ГСК при развитии жизнеугрожающих осложнений и необходимости перевода в отделение реанимации. Представленные эпидемиологические данные позволяют спрогнозировать поток реципиентов алло-ГСК в отделение реанимации при обустройстве специализированных отделений реанимации в трансплантационных центрах. В очередной раз продемонстрирована сложность диагностики трансплант-ассоциированных осложнений, высказано сомнение о целесообразности измерения плазменной концентрации мембраноатакующего комплекса для диагностики ТА-ТМА у взрослых больных. Полученные данные об особенностях проявлений ТА-ТМА могут быть использованы для создания протоколов диагностики и лечения этого осложнения

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации соискателем написано 15 работ, 5 из них опубликовано в виде статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК, 10 представлены в виде тезисных сообщений, среди которых 1 в англоязычном сборнике. Материалы диссертации были неоднократно доложены на всероссийских и международных конференциях.

Содержания работы

Диссертация составлена в традиционном стиле, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 170 страницах машинописного текста. В диссертации представлено 42 рисунка и 24 таблицы. В список литературы вошло 260 источников (25 из них – отечественные).

Во введении автор представляет актуальность проблемы, а также четко обосновывает цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и практическую ценность работы. Представлены положения, выносимые на защиту.

В главе 1, посвященной обзору литературы, представлено изменение существовавших взглядов на интенсивную терапию реципиентов алло-ГСК, виды и

уникальные особенности развития критических состояний, характерных для перитрансплантационного периода. Представлены современные взгляды на существующие критерии диагностики и классификацию осложнений алло-ТГСК. Подробно рассмотрена проблема диагностики и лечения тромботической микроангиопатии, как из одного из наиболее серьезных и малоизученных осложнений алло-ТГСК. Детально проанализированы три группы факторов, связанных с характеристиками пациентов, трансплантационными характеристиками и тяжестью состояния больных в реанимации в отношении вероятности госпитализации в ОРИТ и летального исхода в ОРИТ. Затронуты вопросы отдаленной выживаемости больных, выписанных из реанимации. Описана существующая проблема тактики принятия решения о переводе реципиентов алло-ТГСК в ОРИТ.

В главе 2, посвящённой материалам и методам исследования, дана характеристика больных по нозологиям, представлен дизайн исследований. Подробно описаны методы сбора и анализа данных, выполнения иммуноферментного анализа, указаны основные понятия, используемые в исследовании, представлены методы статистического анализа.

Глава 3 посвящена описанию собственных результатов исследования. Автор указывает, что более четверти больных на разных этапах трансплантации нуждаются в наблюдении и лечении в условиях ОРИТ. Анализирует факторы риска развития критических состояний. Указывает потребность в проведении различных методов жизнеобеспечения и летальность в ОРИТ, которая составила более 60 %. При изучении исходов лечения подробно анализирует различные группы больных и выявляет, что больные с инфекционными осложнениями, сепсисом, протекающем без острой дыхательной недостаточности, которые развиваются в ранней фазе трансплантационного периода имеют наиболее благоприятный прогноз в отличие от больных, у которых инфекционные осложнения развиваются в позднем посттрансплантационном периоде, на фоне множественных аллоиммунных осложнений, длительной иммуносупрессии, вторичной гипофункции трансплантата костного мозга. В заключении проводит статистический анализ выживаемости больных, которые были успешно пролечены и выписаны из ОРИТ, на основе которого наглядно продемонстрировано, что более 45 % больных после выписки из ОРИТ длительное время остаются в живых. Иллюстрация материала таблицами и рисунками помогает в усвоении материала.

Отдельная глава посвящена вопросом скрининга и диагностики тромботической микроангиопатии, частота выявления которой составила 4,3 %.

Глава 5 посвящена обсуждению результатов исследования. Здесь полученные результаты сравниваются и интерпретируются с учетом данных других исследователей. Научная работа завершается заключением, выводами и практическими рекомендациями.

Обоснованность положений диссертации, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов и выводов достигнута за счет включения большого количества больных в исследование. Цели и задачи работы обоснованы, носят конкретный характер, сформированы в результате изучения достаточного объема литературы. Принимая во внимание объем проведенного исследования, использование общепринятых методологических подходов с применением современных методов статистической обработки полученных результатов, достоверность и обоснованность положений, представленных в диссертационной работе Щекиной А.Е. не вызывает сомнений.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости, а также оформлению работы нет.

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы.

Замечания, возникшие в процессе ознакомления с диссертационной работой, в целом носят дискуссионный характер, не снижают качество исследований и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации.

Заключение

Диссертация Щекиной Антонины Евгеньевны «Интенсивная терапия жизнеугрожающих осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Геннадия Мартиновича Галстяна и кандидата медицинских наук Михаила Юрьевича Дрокова, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований приводится решение актуальной научно-практической задачи – определение значения реанимационной помощи, оказываемой реципиентам аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, что имеет существенное значение для гематологии и для анестезиологии и реаниматологии. Представленное диссертационное исследование 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. Автор заслуживает присуждения 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 3.1.12 – анестезиология и реаниматология), директор федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Царенко Сергей Васильевич

Подпись д.м.н. Царенко Сергея Васильевича, заверяю
Руководитель службы персонала

Сорогович Александр Юрьевич

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125367, Москва, Ивановское шоссе, д.3.

Тел: +7 (495) 730-98-89, e-mail: info@med-rf.ru

Сайт: <https://med-rf.ru/>

«28» апреля 2023 г.

