

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по науке

ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

профессор, д.м.н. Б.Я. Алексеев

« 4 »

2023г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Щекиной Антонины Евгеньевны на тему «Интенсивная терапия жизнеугрожающих осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «Гематология и переливание крови» и 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология».

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

Терапия жизнеугрожающих осложнений является необходимым этапом для эффективного лечения онкологических пациентов, в том числе с онкогематологическими заболеваниями. Особую сложность представляет собой ведение пациентов с заболеваниями системы крови, которым для закрепления ремиссии заболевания или излечения выполняется трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от доноров, что требует оказания им высокоспециализированной и мультидисциплинарной медицинской помощи с участием не только гематологов, трансплантологов,

но и специалистов интенсивной терапии, диагностических служб и других. Учитывая длительное предшествующее лечение, интенсивность химиотерапевтического воздействия, глубокое иммунодефицитное состояние, реципиенты аллогенных гемопоэтических стволовых клеток подвержены высокому риску развития тяжелых осложнений, которые могут потребовать лечение в условиях отделений реанимации. Для успешного лечения жизнеугрожающих осложнений существует потребность в изучении причин и особенностей развития таких осложнений, структуры критических синдромов, поиске факторов риска госпитализации в отделения реанимации и летальности при проведении интенсивной терапии. Перевод больных в отделения реанимации может означать негативную селекцию, поскольку критические синдромы могут чаще возникать у больных старшей возрастной группы, без ремиссии, с неприживлением трансплантата. Немаловажным является понимание степени влияния оказываемой реанимационной помощи на дальнейший прогноз заболевания и качество жизни, которые могут быть хуже, чем у больных, которым не требовалась интенсивная терапия. Определение и анализ показателей выживаемости при лечении жизнеугрожающих осложнений, возникающих после выполнения аллогенной трансплантации, может способствовать лучшему качеству оказания медицинской помощи реципиентам. Таким образом, изучение результатов интенсивной терапии критических состояний, возникающих при выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, а также отделенных результатов их лечения, представляется своевременной и актуальной задачей.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационной работы изучены структура и факторы риска развития жизнеугрожающих состояний, определена их частота в зависимости от особенностей выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Проанализирована проводимая интенсивная терапия, потребность в применении методов жизнеобеспечения в условиях отделения

реанимации. Приведены результаты лечения критических состояний и выявлены факторы риска неблагоприятного исхода в отделении интенсивной терапии. Установлено, что летальность в отделении реанимации реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток не зависит от демографических показателей, вида гематологического статуса и особенностей выполнения трансплантации, а зависит от тяжести органных дисфункций, что объясняется потребностью в проведении вазопрессорной терапии, искусственной вентиляции легких, и сроков трансплантационного периода, когда возникли жизнеугрожающие осложнения. Более половины всех госпитализированных в отделение реанимации больных нуждались в проведении вазопрессорной терапии и заместительной почечной терапии, 75 % – в терапии вазопрессорами. Успешное прекращение жизнеобеспечения было возможно только у 20 % больных, в нем нуждавшихся.

В рамках диссертационного исследования соискателем был проведен сравнительный анализ отдаленной выживаемости у реципиентов с критическими синдромами и без них. Установлено, что хотя выживаемость больных, переведенных в реанимацию хуже, чем больных, которым госпитализация в реанимацию не требовалась, тем не менее, даже среди госпитализированных в реанимацию больных наблюдалась отдаленная выживаемость, которая достигала 40 %. Причем при анализе отдельных групп больных, в частности выписанных из реанимации больных острыми лейкозами в состоянии полной ремиссии которым выполнялось кондиционирование в режимах пониженной интенсивности, отдаленные результаты лечения были сравнимы с исходами реципиентов, которым перевод в реанимацию не требовался. Отдельно были оценены результаты лечения больных в зависимости от вида перенесенных жизнеугрожающих осложнений, и показано, что наиболее благоприятными в отдаленном прогнозе были септическими осложнения, особенно в том случае, если они возникали в ранний период до приживления трансплантата, когда у больных отсутствуют такие тяжелые осложнения, как реакция «трансплантат против хозяина» или несостоятельность трансплантата. Кроме того, в рамках

перспективного исследования были затронуты аспекты диагностики отдельных жизнеугрожающих состояний, и наглядно продемонстрированы существующие проблемы выявления тромботических микроангиопатий после трансплантации.

Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа имеет несомненную научную и практическую значимость. Отражает сложность проведения реанимационной помощи реципиентам аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, позволяет выявить среди реанимационных больных группы больных с благоприятным, в том числе, отдаленным прогнозом. Полученные данные важны для дальнейшего развития реанимационной помощи для больных, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть применены в работе трансплантационных центров и использованы для организации специализированной реанимационной помощи больным при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Эпидемиологические и статистические данные могут помочь в расчете потока госпитализации реципиентов в отделения реанимации. Данные о потребности в различных методах жизнеобеспечения отражают необходимое оснащение специализированных отделений реанимации. Результаты анализа сложностей диагностики трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии могут быть полезны для последующих исследований, создания алгоритмов скрининга и лечения. Результаты, полученные в ходе исследования, могут быть полезны при разработке практических рекомендаций, подготовке учебных материалов для повышения квалификации врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Щекиной Антонины Евгеньевны изложена на 170 страницах машинописного текста, подробно иллюстрирована 42 рисунками и дополнена 24 таблицами. Работа построена по традиционному стилю, включает введение, подробный обзор литературы, описание материалов и методов, главы, посвященную результатам интенсивной терапии у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, главу, посвященную скринингу трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 260 литературных источников: 25 отечественных и 235 зарубежных.

В разделе «Введение» представлена актуальность темы, степень ее разработанности, четко поставлены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированы основные положения диссертационной работы.

Обзор литературы подробно описывает историческое становление и современные аспекты оказания реанимационной помощи больным, перенесшим трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Представлены основные осложнения, связанные с выполнением аллогенной трансплантации. Большая часть обзора освещает факторы риска, влияющие на прогноз у больных с жизнеугрожающими состояниями. Большое внимание уделено полиорганной недостаточности, вопросам жизнеобеспечения реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Раздел «Материала и методы» описывает группы пациентов, дизайны исследований, использованные определения и понятия, примененные лабораторные и статистические методы.

Результаты интенсивной терапии, анализ выживаемости и данные о скрининге тромботической микроангиопатии представлены в двух главах диссертации. Обсуждение результатов приведено в отдельной главе и соотносится с данными других исследователей. Заключение, выводы и

практические рекомендации отражают основные результаты проведенного исследования и опыт ведения реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с критическими синдромами.

Личный вклад автора

Автор осуществляла ведение госпитализированных в отделение реанимации больных совместно с другими врачами и научными сотрудниками отделения реанимации, врачами-гематологами; курировала обследование больных, включенных в проспективное исследование по скринингу трансплант-ассоциированной тромботической микроангиопатии; выполняла лабораторную часть работы; подготовила основные публикации по выполненной работе, выступала с докладами на научно-практических конференциях.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 10 тезисных сообщений. Основные результаты исследования были доложены на конференциях, в том числе с международным участием.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методологических подходов, обоснованности выводов и основных положений, а также оформлению работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Щекиной Антонины Евгеньевны на тему «Интенсивная терапия жизнеугрожающих осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «Гематология и переливание крови» и 3.1.12 «Анестезиология и реаниматология», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой представлены и проанализированы результаты интенсивной терапии реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. 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 методы. Обоснованность и значимость полученных в результате исследования выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений.

Таким образом, по актуальности, объему, уровню проведенных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 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 по специальностям 3.1.28 «Гематология и переливание крови» и 3.1.12 «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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России № 3 от «3» апреля 2023 г.

Главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук

С.В. Семочкин

Руководитель отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
профессор, доктор медицинских наук

В.Э. Хороненко

Подписи д.м.н. С.В. Семочкина и профессора, д.м.н. В.Э. Хороненко

«Заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Е.П. Жарова

Сведения об организации:

Московский научно-исследовательский, онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

тел.: +7 (495) 150-11-22

e-mail: mnioi@mail.ru

сайт: <https://new.nmicr.ru/>

Сергей Вячеславович Семочкин, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3, тел.: +7 (495) 150-11-22, e-mail: mnioi@mail.ru

Виктория Эдуардовна Хороненко, руководитель отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3, тел.: +7 (495) 150-11-22, e-mail: khronenko_mnioi@mail.ru