

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертационную работу Рудаковой Татьяны Александровны «Факторы риска, клиническая характеристика и лечение гипофункции аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток у взрослых», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

### **Актуальность темы исследования**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АлТГСК) является наиболее эффективным методом лечения различных гематологических заболеваний. Развитие тяжелой гипофункции трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (тГФТ) существенно ограничивает эффективность АлТГСК, в том числе в связи с повышением трансплантационной летальности. В отличие от хорошо изученных механизмов первичного неприживания и отторжения трансплантата, тГФТ изучена недостаточно, что обусловлено вариабельностью ее механизмов, клинических проявлений и исходов.

Актуальной научной задачей является клиническая характеристика данного осложнения, определение групп пациентов, которые наиболее подвержены риску тГФТ. Важным является анализ эффективности методов лечения, применяемых в данной клинической ситуации. Агонисты рецептора тромбопоэтина, в частности элтромбопаг, продемонстрировали высокую эффективность при идиопатической тромбоцитопении и апластической анемии. Учитывая сходные механизмы патогенеза, эти препараты могут быть эффективны и при тГФТ. До настоящего времени, однако, место данных препаратов в лечении реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток до конца не определено. Международный опыт изучения данной проблемы ограничен, в отечественной литературе исследований на эту тему практически нет.

Таким образом, тема диссертационной работы Рудаковой Т.А., посвященная клинической характеристике, факторам риска, и лечению тГФТ, является актуальной для современного этапа развития гематологии и технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

### **Научная новизна основных положений и результатов исследования**

В рецензируемой диссертационной работе впервые на основании строго сформулированных определения и критериев диагноза, представлены полная клиническая характеристика и частота тГФТ с учетом сроков развития после АлТГСК, изучены и документированы ее различные исходы. В ходе выполнения работы были выявлены независимые факторы риска развития тГФТ, а также влияние этого осложнения на трансплантационную летальность и общую выживаемость. Автором впервые проанализированы результаты различных методов лечения тГФТ в клинической практике, получены оригинальные данные по эффективности агонистов рецептора тромбопоэтина для лечения данного осложнения.

Достоверность полученных результатов и выводов обусловлена репрезентативностью когорты пациентов, использованием современных методов исследования и выбором адекватных критериев для статистического анализа. Следует также отметить, что работа является одной из самых крупных по количеству проанализированных случаев и включает 103 наблюдения тГФТ у 710 взрослых пациентов после АлТГСК.

### **Практическая значимость работы**

Одним из результатов проведенной работы стал алгоритм дифференциальной диагностики цитопенического синдрома в посттрансплантационном периоде, который может быть использован в практической деятельности врачей-гематологов. Большое практическое значение имеет вывод автора о прогнозе тГФТ, который позволяет своевременно выявлять группы риска и корректировать лечение, в том числе с включением агонистов тромбопоэтиновых рецепторов и проведением

повторной АлТГСК. Проведенная работа открывает перспективы дальнейшего изучения механизмов тГФТ и методов ее лечения.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертации**

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в практической деятельности отделений гематологии и трансплантации костного мозга, в учебной работе при подготовке специалистов в области гематологии и трансплантологии, а также в научных исследованиях по исследованию факторов, влияющих на функционирование трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и биологических основ недостаточности функционирования трансплантата.

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа Рудаковой Т.А. изложена в традиционной форме и включает 137 страниц машинописного текста, 10 таблиц и 19 рисунков. Список литературы содержит 26 отечественных и 206 зарубежных источника.

Название диссертации полностью отражает ее содержание. Во введении четко сформулированы актуальность темы и степень ее разработки, поставлены четкие цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость исследования.

Обзор литературы представляет собой детальный анализ опубликованных данных по изучаемой проблеме. Подробно освещены общие и частные механизмы тГФТ, описан международный опыт профилактики и лечения данного осложнения, выделены недостаточно изученные аспекты, обуславливающие актуальность диссертационного исследования.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Автор дает подробное описание изучаемой когорты пациентов, включая демографические показатели, характеристики основного заболевания, донора, трансплантата, режима кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина». Детально изложены критерии диагностики тГФТ и ответа на терапию с восстановлением донорского кроветворения.

Описание использованных статистических критериев свидетельствует о понимании автором основ обработки массива клинических данных, включая многофакторный анализ с учетом конкурирующих рисков, характерных для процедуры АлТГСК.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, последовательно и логично изложены данные о кумулятивной частоте тГФТ, ее детальная клиническая характеристика с описанием всего спектра клинических проявлений, а также анализ отдаленных исходов тГФТ. Приведен однофакторный и многофакторный анализ факторов, ассоциированных с развитием и течением тГФТ. Показано влияние статуса заболевания, диагноза миелопролиферативного заболевания, гаплоидентичного донора и септических осложнений на частоту тГФТ.

В пятой главе автором проведен подробный анализ методов лечения тГФТ, в результате которого были сделаны выводы об отсутствии различий в эффективности традиционно используемых подходов (эритропоэтин, колониестимулирующие факторы, ритуксимаб, трансфузия донорских лимфоцитов и CD 34+ гемопоэтических клеток без проведения кондиционирования) и определен предельный срок консервативного лечения. Опираясь на результаты проведенного анализа, автор подчеркивает необходимость рассмотрения вопроса о проведении повторной АлТГСК в более ранние сроки. Описаны результаты проспективного использования агонистов рецепторов тромбopoэтина у пациентов с тГФТ. Проведена подробная оценка общего и частичного ответа на терапию агонистами рецепторов тромбopoэтина. Выявлена более высокая общая выживаемость ответивших на терапию пациентов. Полученные результаты могут служить основанием для дальнейшего изучения данного подхода к лечению тГФТ в рамках рандомизированных исследований.

Заключение диссертационной работы отражает основные результаты проведенного исследования, которые проанализированы в контексте современных литературных данных.

Выводы диссертации корректны, и в полной мере базируются на полученных в диссертационной работе результатах.

В автореферате представлено сокращенное аналитическое изложение наиболее существенных результатов исследования. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

Работа написана хорошим литературным языком и содержит лишь единичные опечатки и стилистические неточности.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 4 в журналах, рекомендуемых ВАК, а также были изложены в докладах на ряде ведущих российских и международных научных конференций.

Принципиальных замечаний по выполненному исследованию, методическим подходам, научной новизне и практической значимости нет.

Имеется вопрос дискуссионного характера.

1. Имеются ли различия в результатах применения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов при тяжелой гипофункции аллогенных гемопоэтических клеток в зависимости от нозологической формы, использованных режимов кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина»?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Рудаковой Татьяны Александровны «Факторы риска, клиническая характеристика и лечение гипофункции аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток у взрослых», выполненная под руководством доктора медицинских наук доцента Кулагина А.Д., является завершенной квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по характеристике тяжелой гипофункции аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, прогнозирования его частоты и оптимизации терапии, что имеет важное значение для гематологии.

По актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертация Рудаковой Татьяны Александровны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., с изменениями в Постановлении Правительства РФ от 28.08.2017 г. № 1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а ее автор, Рудакова Татьяна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Профессор, выполняющий лечебную работу,  
кафедры последипломного медицинского образования  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский  
государственный университет»  
доктор медицинских наук профессор

А.Н.Богданов

17 марта 2020 года

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9.

Тел: +7 (812) 328-20-00. Эл.почта: [spbu@spbu.ru](mailto:spbu@spbu.ru)

Подпись профессора А.Н. Богданова заверяю:

«18» марта 2020 года

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ  
УПРАВЛЕНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ  
РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ



Краснова Е.П.