

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный Директор
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Валерий Григорьевич Савченко

«» 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Рудаковой Татьяны Александровны на тему: «Факторы риска, клиническая характеристика и лечение гипопункции аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток у взрослых», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность диссертационной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Эффективность и исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) зависят от множества факторов, условий и осложнений, которые существуют как в пред-, так и посттрансплантационном периодах, и связаны как с реципиентом, так и с донором. Одним из ключевых параметров эффективности алло-ТГСК является качество функционирования трансплантата аллогенных стволовых клеток.

Диссертационная работа Т.А. Рудаковой посвящена исследованию тяжелой гипопункции трансплантата (тГФТ) – одному из наименее охарактеризованных осложнений алло-ТГСК. В отличие от первичного неприживания и отторжения трансплантата критерии диагноза тГФТ лишь недавно стали обсуждаться в литературе. Отсутствуют устоявшиеся представления о частоте, факторах риска и исходах данного осложнения алло-ТГСК. Нередкие неблагоприятные исходы тГФТ, включая летальность от инфекционных и геморрагических осложнений глубокой цитопении, определяют

необходимость дальнейшего всестороннего изучения данной проблемы. Следовательно, анализ пред- и посттрансплантационных факторов, выделение групп риска, своевременная диагностика и повышение эффективности лечения тГФТ являются важными и нерешенными научно-практическими задачами для усовершенствования технологии алло-ТГСК.

Таким образом, вопросы совершенствования подходов диагностики и лечения тГФТ определяют актуальность диссертационной работы Татьяны Александровны Рудаковой, а тема диссертационной работы полностью соответствует избранной отрасли науки и практической деятельности.

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

Впервые с использованием строгих критериев диагностики на большом числе больных (n=710) представлена частота – 14,5%,- и детальная клиническая характеристика тГФТ, выделены вновь возникающая и персистирующая формы тГФТ, оценена частота вовлечения отдельных ростков кроветворения, представлены отдаленные исходы.

Автором проведена оценка широкого спектра пред- и посттрансплантационных факторов, ассоциированных с развитием тГФТ, которая затем позволила в ходе мультивариантного анализа выделить несколько характеристик, обладающих прогностической значимостью (диагноз МДС, МДС/МПЗ и ПМФ; гаплоидентичная ТГСК и вирусная инфекция).

В работе впервые документирована недостаточная эффективность разных методов терапии тГФТ, предпринимаемых в реальной клинической практике. В проспективном исследовании, включившем 31 больного, продемонстрирована эффективность агонистов рецептора тромбопоэтина для лечения тГФТ. Предложен оригинальный алгоритм диагностики и стратификации пациентов с тГФТ в отношении тактики терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Рудаковой Татьяны Александровны основаны на результатах обследования и лечения крупной когорты взрослых больных после алло-ТГСК, корректном применении современных методов статистической обработки и обобщении полученных результатов.

Выводы и выносимые на защиту положения полностью обоснованы содержанием работы и следуют из ее результатов.

Ключевые положения работы изложены в 12 статьях, в том числе и зарубежных, 4 из которых относятся к рекомендуемым ВАК.

Область проведенного диссертационного исследования соответствует научной специальности 14.01.21. – гематология и переливание крови.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов диссертации

Научно-практическая значимость диссертационного исследования заключается в систематизации данных о проблеме тГФТ в большой когорте взрослых пациентов. Анализ данных обследования, лечения и клинико-лабораторного мониторинга за 710 больными в посттрансплантационном периоде позволили соискателю получить сведения о частоте тГФТ.

Важными с практической точки зрения являются результаты анализа структуры, исходов и эффективности разных методов терапии тГФТ с учетом их влияния на общую выживаемость после алло-ТГСК.

Результаты выполненного диссертантом анализа результатов лечения тГФТ показали значимость временного критерия и позволили разработать рабочий алгоритм диагностики и выбора терапии тГФТ с включением агонистов рецепторов тромбопоэтина.

Значимость результатов исследования подтверждается тем, что разработанные практические рекомендации внедрены в деятельность нескольких клинических отделений и центров ТГСК.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы, полученные Т.А. Рудаковой в ходе выполнения научно-исследовательской работы, имеют несомненную практическую значимость, поскольку позволяют прогнозировать, диагностировать тГФТ и принимать обоснованные решения о терапии данного осложнения, включая сроки выполнения повторной алло-ТГСК.

Ключевые результаты исследования служат основой для перспективных клинических исследований функционирования трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Результаты работы соискателя могут быть рекомендованы для внедрения в работу гематологических отделений и центров ТГСК.

Оценка оформления диссертации, ее завершенности

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 26 отечественных и 206 зарубежных источника. Диссертационная работа изложена на 137 страницах, оформлена в соответствии с существующими требованиями, иллюстрирована 10 таблицами и 19 рисунками.

В обзоре литературы проанализированы ключевые публикации по проблеме, выделены недостаточно изученные аспекты и обоснована актуальность проведенного исследования. Описание материалов и методов содержит подробную характеристику пациентов, анализируемых параметров, методов лабораторных исследований, обоснование выбора и перечень использованных методов статистического анализа.

В главе «Обсуждение» автором проведен анализ собственных данных в сопоставлении с результатами отечественных и зарубежных авторов, что позволяет оценить своевременность и важность работы. В качестве небольшого замечания следует отметить, что автором не анализировался такой фактор риска развития тГФТ как наличие в анамнезе у трансплантированных больных беременностей, что является одной из причин аллосенсибилизации и продукции донор-специфических HLA-антител.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют сформулированным целям и вытекают из поставленных задач. Работа является завершенной и логичной, текст диссертации написан литературным языком, легко читается. Качество изложение текстового и наглядного материала отличается научным подходом, логично и полноценно передает содержание работы.

Автореферат диссертации полностью соответствует представленной диссертации, отражает все этапы исследования.

Заключение

Диссертационная работа Рудаковой Татьяны Александровны на тему «Факторы риска, клиническая характеристика и лечение гипофункции аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток у взрослых», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Кулагина Александра Дмитриевича, является законченной научно-квалификационной работой. Диссертация содержит решение важной научно-практической задачи –

выявление и лечение тяжелой гипофункции трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, что имеет важное значение для повышения эффективности алло-ТГСК.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Рудакова Т.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 – «Гематология и переливание крови».

Отзыв обсужден и одобрен на Ученом Совете ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, протокол №3 от 24 марта 2020 года.

Заведующая отделением интенсивной
высокодозной химиотерапии и трансплантации
костного мозга с круглосуточным стационаром,
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
кандидат медицинских наук
(шифр специальности – 14.01.21 – гематология и переливание крови)

Кузьмина Лариса Анатольевна

Подпись

заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

У.Л. Джулакан

Адрес: Москва, Новый Зыковский проезд, д.4, тел. (495) 612-42-52

Email: director@blood.ru

Web-сайт: www.blood.ru



Handwritten signature in blue ink over the stamp.