

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Новичковой Галины Анатольевны на диссертационную работу Рудаковой Татьяны Александровны «Факторы риска, клиническая характеристика и лечение гипофункции аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток у взрослых», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.090.01 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

### **Актуальность избранной темы**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является стандартным методом лечения различных гематологических заболеваний у детей и взрослых. Однако до настоящего времени долгосрочная эффективность алло-ТГСК лимитирована широким спектром осложнений, наименее изученными из которых остаются различные нарушения функционирования трансплантата. Среди них особое место занимает плохая функция трансплантата при сохранении донорского химеризма, тяжелые варианты которой сопряжены с летальностью в первую очередь от нейтропенических инфекционных осложнений. Имеющиеся в литературе данные и накопленный опыт по диагностике и лечению тяжелой гипофункции трансплантата (тГФТ) носят фрагментарный характер и в большей степени получены в небольших исследованиях. В частности, плохо валидизированы критерии диагностики, отсутствуют полные данные о частоте, факторах риска, исходах данного осложнения, не унифицированы алгоритмы лечения.

В этой связи диссертационная работа, выполненная Рудаковой Т.А., является актуальной и направлена на решение важной научной и практической проблемы в области ТГСК по прогнозированию, диагностике и поиску оптимального лечения тяжелой гипофункции трансплантата.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Впервые в рамках данного диссертационного исследования в крупной когорте взрослых пациентов были использованы строгие критерии диагностики тГФТ, включающие оценку показателей периферической крови, донорского

химеризма, статуса основного заболевания, а также наличие тяжёлой реакции «трансплантат-против-хозяина» в качестве самостоятельного фактора, влияющего на прогноз после алло-ТГСК. В результате получены оригинальные данные о кумулятивной частоте тГФТ с учетом конкурирующих рисков, дана подробная клиническая характеристика тГФТ и детально проанализированы ее исходы, включая риск последующего рецидива основного заболевания. Кроме того, автор впервые выделил и проанализировал персистирующую с момента приживления и вновь возникшую тГФТ, а также варианты с вовлечением двух и трех ростков кроветворения. Диссертантом впервые идентифицирован комплекс пред- и посттрансплантационных факторов риска тГФТ: диагноз миелопролиферативного заболевания, использование гаплоидентичного донора, вирусная реактивация и сепсис. В данной работе впервые был показан вклад тГФТ в трансплантационную летальность и идентифицированы максимальные сроки для консервативной тактики. Новым является фрагмент и результаты исследования эффективности агонистов рецепторов тромбозина для контроля тГФТ.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных автором**

Автор полно изложил современное состояние проблемы гипофункции трансплантата аллогенных гемопоэтических клеток, обосновав необходимость проведения данного диссертационного труда. Достоверность выводов, сделанных на основании результатов диссертационного исследования, не вызывает сомнений, так как они основаны на результатах исследования репрезентативного клинического материала, использовании строгих критериев диагноза, адекватном дизайне исследования, включая проспективную фазу, и современном статистическом анализе. Основные положения и выводы диссертации стали результатом научного обобщения и анализа клинических и лабораторных данных, полученных при оценке 103 случаев тГФТ среди 710 взрослых больных с первичным приживлением трансплантата после алло-ТГСК.

Результаты диссертации были опубликованы в 4 рецензируемых научных журналах, неоднократно обсуждались на представительных российских и международных конференциях. Личное участие автора на всех этапах исследования не вызывает сомнения.

Выводы, сделанные автором, логичны, обоснованы и отражают научную новизну и практическую значимость работы.

### **Значимость для науки и практики**

Автором впервые представлен детальный анализ частоты, структуры и исходов, а также выявлены факторы риска тГФТ. Практические рекомендации по диагностике и лечению тГФТ основаны на данных диссертационного исследования и адресованы специалистам в области трансплантации гемопоэтических клеток. Выявление групп высокого риска позволит спрогнозировать развитие тГФТ и в дальнейшем провести превентивные меры по предотвращению развития данного осложнения.

Улучшение выживаемости и снижение трансплантационной летальности пациентов с тГФТ может позволить успешно применять алло-ТГСК для более широкого спектра диагнозов. Результаты диссертационного исследования Рудаковой Т.А. создают клиническую основу для дальнейших исследований механизмов развития дисфункции трансплантата гемопоэтических клеток и новых методов лечения этого осложнения.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования имеют большое практическое значение для специалистов, вовлеченных в выполнение алло-ТГСК и ведение пациентов после алло-ТГСК, поскольку позволяют прогнозировать, своевременно диагностировать и обоснованно лечить тяжелую гипофункцию трансплантата. В частности, при планировании алло-ТГСК в группах высокого риска должны особо обсуждаться ранняя диагностика, а в качестве первой линии терапии могут рассматриваться агонисты рецепторов тромбозина. Наряду с этим результаты диссертации обосновывают сроки принятия решений о повторной ТГСК.

Практические рекомендации, сформулированные автором, внедрены в работу НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова и нескольких других трансплантационных центров России (Свердловская областная клиническая больница №1, НИИ фундаментальной и клинической иммунологии г. Новосибирска).

## Оценка содержания работы

Диссертационная работа Рудаковой Т.А. имеет традиционную структуру, включает введение, обзор литературы, характеристику пациентов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц и 19 рисунков. Библиографический указатель включает 26 отечественных и 206 зарубежных источника.

Первая глава представляет собой анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Обзор литературы достаточно подробно и полно освещает современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике тГФТ, дает представление о существующих в настоящий момент методах профилактики тГФТ, акцентирует неизученные аспекты, что объясняет цель диссертационной работы.

Во второй главе дана подробная клиническая характеристика группы пациентов. Материалы и методы исследования изложены полно и понятно. Четко сформулированы критерии диагноза тГФТ и ответа на терапию, обоснованы статистические методы, примененные в исследовании.

Третья, четвертая и пятая главы посвящены результатам собственного исследования. Подглавы организованы в соответствии с задачами исследования. Третья глава содержит информацию о частоте тГФТ, подробное описание клинических характеристик данного осложнения. Оценены отдаленные исходы тГФТ и проведен анализ восстановления основных гематологических показателей после алло-ТГСК у пациентов с разными диагнозами.

Четвертая глава содержит последовательный однофакторный анализ характеристик, ассоциированных с тГФТ, на основании которого в регрессионной модели с учетом конкурирующих рисков выявлены независимые предикторы развития тГФТ. Автором обосновано рассматриваются предтрансплантационные факторы, связанные с реципиентом и донором, а также ассоциированные с тГФТ осложнения в посттрансплантационном периоде.

Пятая глава представляет собой анализ эффективности терапии тГФТ. В ретроспективном исследовании автору не удалось обнаружить преимуществ различных подходов к терапии тГФТ, традиционно предпринимаемых в реальной практике. Однако были сделаны выводы о важности фактора времени ответа на проводимую терапию, обоснованы сроки принятия решения о повторной алло-

ТГСК. В подглаве проспективного исследования показана эффективность агонистов рецепторов тромбозина у половины пациентов с тГФТ, в том числе впервые подобный анализ проведен в группе со значимой долей случаев тяжелой ОРТПХ. Важным результатом стала документация лучшей общей выживаемости у пациентов, ответивших на терапию агонистами рецепторов тромбозина.

В заключении Т.А. Рудаковой проводится критическое обсуждение результатов исследования в сравнении с современными литературными данными.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, логично вытекают из полученных в диссертационной работе результатов. Автореферат и опубликованные работы в полной мере и корректно отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных недостатков диссертационное исследование не имеет. Существенных замечаний по содержанию, обоснованности научной новизны, формулировке выводов и практических рекомендаций нет. Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы и сделанных на их основании выводов не вызывают сомнения.

В порядке научной дискуссии хотелось бы уточнить, насколько обоснованно экстраполировать ключевые результаты диссертации, полученные у взрослых больных, на практику аллогенной ТГСК у детей.

## **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., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача прогнозирования, характеристики и оптимизации результатов лечения тяжелой гипофункции трансплантата, что имеет существенное значение для гематологии.

По своей актуальности, новизне, научно-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

сентября 2013 года, с изменениями Постановлением Правительства РФ №1024 от 28 августа 2017 года «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.

**Официальный оппонент:** доктор медицинских наук (шифр 14.01.21 – гематология и переливание крови), профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России



Новичкова Г. А.

**Подпись Новичковой Галины Анатольевны заверяю:**  
Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.050.02 при ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, д.м.н.



Качанов Д.Ю.

« 18 » \_\_\_\_\_ 2020 г.

2020 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1

Телефон служебный: +7 495 287 65 88

E-mail: [info@fnkc.ru](mailto:info@fnkc.ru)

Сайт: <http://www.fnkc.ru/>