

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Климкович Натальи Николаевны на диссертационную работу Емельяновой Ирмы Владимировны «Прогнозирование эффективности и совершенствование терапии у детей с тяжелой приобретенной апластической анемией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите. Диссертация Емельяновой Ирмы Владимировны на тему «Прогнозирование эффективности и совершенствование терапии у детей с тяжелой приобретенной апластической анемией» полностью соответствует отрасли науки (медицинские науки) и специальности 14.01.21 – гематология и трансфузиология, по которым представлена к защите.

Актуальность темы диссертации. Приобретенная апластическая анемия (ПАА) является одним из тяжелейших и фатальных заболеваний крови. В настоящее время проблема терапии ПАА остается актуальной, несмотря на установление механизмов патогенеза и разработку относительно эффективных методов лечения. По современным канонам клинической гематологии проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного донора рассматривается в качестве первой линии терапии при тяжелой и сверхтяжелой форме ПАА, что обеспечивает долгосрочную выживаемость у 75-80% пациентов. Однако применение аллогенной ТГСК имеет реальную возможность не более, чем у 25% детей и ограничено отсутствием донора у большинства пациентов.

Для пациентов с ПАА, не имеющих совместимого донора, в качестве первой линии терапии используется комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). При этом гематологический ответ на ИСТ имеют не более 70% пациентов, у 30% из которых возникают рецидивы заболевания, а у 10-15% - вторичные клональные нарушения (миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз). Рефрактерные и рецидивирующие случаи могут быть результатом недостаточной иммуносупрессии, и в этой ситуации может помочь использование дополнительных методов иммуносупрессии. Инфузия мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при ПАА рассматривается как потенциальный вариант лечения, учитывая способность МСК модулировать иммунную систему. Однако на сегодняшний день в литературе представлены недостаточные и во многом противоречивые данные о вовлечении структур микроокружения костного мозга в патогенез апластической анемии и целесообразности использования МСК для коррекции дефектов ниши в

расстройствах гемопоэза. Кроме того, важное значение имеет установление прогностических факторов эффективности ИСТ для выделения кандидатов на раннее проведение аллогенной ТГСК от альтернативного донора.

Таким образом, диссертационная работа Емельчновой И.В. посвящена актуальной для современной гематологии теме повышения эффективности лечения тяжелой приобретенной апластической анемии у детей.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту. В диссертационном исследовании автором впервые установлены предикторы гематологического ответа на ИСТ на основании исследования показателей гемограммы, субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и костного мозга. Впервые в Республике Беларусь проведен анализ пролиферативной активности предшественников гемопоэза *in vitro* у детей с тяжелой ПАА и на основании полученных данных разработан алгоритм прогнозирования эффективности проводимой ИСТ. Впервые доказано неблагоприятное прогностическое значение для общей выживаемости наличия аллельных вариантов с.178_179insCCGCAGCGGCCGCAGCGC в гене *MSH3*, с.С4480G в гене *POLE* и с.С327C в гене *POLD1* у пациентов детского возраста с тяжелой ПАА. Впервые у пациентов детского возраста с тяжелой ПАА установлено нарушение функционирования МСК костного мозга в виде снижения пролиферативной активности, повышения адипогенного потенциала и ослабления функциональной способности поддержки гемопоэза. Впервые разработан и внедрен метод использования аллогенного биомедицинского клеточного продукта МСК при проведении ИСТ у детей с тяжелой ПАА.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Объективность и достоверность полученных результатов обеспечены репрезентативностью исследований, соответствием методов исследования поставленным задачам и выбранным видом статистического анализа. В исследование включено достаточное количество наблюдений: 109 пациентов детского возраста с тяжелой приобретенной апластической анемией. В диссертационной работе использованы современные лабораторные методы (иммунологические, морфологические, молекулярно-биологические, клеточных технологий). Статистический анализ полученных результатов осуществлен с применением современного программного обеспечения R-statistics 4.1.1, R-foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL. Результаты исследования иллюстрированы таблицами и рисунками со свидетельством статистической значимости данных. Основные положения диссертации, выводы, практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, достоверны и научно обоснованы.

Научная, практическая и экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию. Диссертация Емельяновой И.В. представляет собой оригинальное исследование с высокой значимостью полученных результатов для науки и практики. Научная значимость проведенного исследования состоит в определении срока гематологического ответа для прогнозирования эффективности ИСТ у пациентов детского возраста с тяжелой ПАА; установлении предикторов гематологического ответа на 180 день ИСТ; разработке алгоритма прогнозирования эффективности ИСТ с учетом пролиферативной активности предшественников гемопоэза *in vitro*; доказательстве прогностической значимости аллельных вариантов с.178_179insCCGCAGCGGCCGCAGCGC в гене *MSH3*, с.С4480G в гене *POLE* и с.С327C в гене *POLD1* у детей с тяжелой ПАА; установлении изменения функциональных характеристик МСК костного мозга у пациентов детского возраста с тяжелой ПАА; доказательстве эффективности использования аллогенного биомедицинского клеточного продукта МСК при проведении ИСТ у детей с тяжелой ПАА.

Практическую значимость диссертационной работы Емельяновой И.В. определяют основанные на результатах исследования инструкция по применению («Метод лечения пациентов с приобретенной апластической анемией с использованием аллогенных мезенхимальных стволовых клеток», утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь, №049 – 0419 от 25.04.2019 г.) и 3 рационализаторских предложения: «Применение теста на колониобразующую способность предшественников гемопоэза для диагностики приобретенной апластической анемии у детей»; «Мониторинг колониобразующей способности клеток предшественников гемопоэза для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с приобретенной апластической анемией»; «Алгоритм прогнозирования гематологического ответа к 180 дню иммуносупрессивной терапии пациентов детского возраста с приобретенной апластической анемией». Результаты исследования внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Автором разработаны и внедрены метод лечения пациентов детского возраста с ПАА с использованием аллогенных МСК; алгоритм прогнозирования гематологического ответа к 180 дню ИСТ детей с тяжелой ПАА; тест на колониобразующую способность предшественников гемопоэза в алгоритм диагностики ПАА у детей; метод мониторинга колониобразующей способности клеток предшественников гемопоэза для оценки эффективности ИСТ терапии у пациентов детского возраста с ПАА.

Экономическая и социальная значимость результатов и основных положений диссертации определяется повышением эффективности ИСТ с использованием аллогенных МСК у детей с тяжелой ПАА, что позволяет увеличить кумулятивную частоту полного гематологического ответа и показатель бессобытийной выживаемости до $76,0\% \pm 10,5\%$ по сравнению $47,7\% \pm 5,3\%$ у пациентов после стандартной ИСТ. Предложенный алгоритм прогнозирования гематологического ответа к 180 дню ИСТ и установление генетических прогностических факторов способствуют раннему выявлению пациентов с неблагоприятным прогнозом для принятия решения о проведении аллогенной ТГСК от неродственного донора или гапло-ТГСК.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 7 статей (2,95 авторских листа) в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, тезисы 5 докладов в сборниках материалов конференций (0,53 авторских листа). Имеются 1 инструкция по применению, 3 рационализаторских предложения.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК. Диссертация Емельяновой И.В. на тему «Прогнозирование эффективности и совершенствование терапии у детей с тяжелой приобретенной апластической анемией» оформлена в полном соответствии с «Инструкцией о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации» согласно Постановлению №3 Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28 февраля 2014г.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует. Соискатель ученой степени кандидата медицинских наук Емельянова И.В. имеет научную квалификацию, полностью соответствующую искомой ученой степени, что подтверждается уровнем поставленной цели и степенью выполнения задач, объемом и значимостью проведенных исследований, актуальностью выбранной темы диссертации, широким набором современных методов исследования, высокой научной и практической значимостью полученных результатов, значительным личным вкладом соискателя.

Принципиальных замечаний по представлению собственных данных и оформлению диссертации нет. В процессе оппонирования возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер, подчеркивают фундаментальность исследования и не влияют на общую положительную оценку:

1. На основании анализа общей выживаемости пациентов детского возраста с тяжелой ПАА Вами сделано заключение, что гематологический ответ на 180 день иммуносупрессивной терапии является прогностическим

фактором долгосрочной выживаемости. Проводился ли анализ выживаемости при гематологическом ответе в другие декретированные сроки иммуносупрессивной терапии? Если нет, каково обоснование выбора для анализа выживаемости наличия гематологического ответа именно на 180 день иммуносупрессивной терапии?

2. По какому принципу проведена рандомизация пациентов на группы в исследовании эффективности применения биомедицинского клеточного продукта мезенхимальных стволовых клеток при проведении иммуносупрессивной терапии у детей с тяжелой ПАА? Учитывались ли при данной рандомизации установленные Вами предикторы гематологического ответа на 180 день иммуносупрессивной терапии? Если да, насколько сравниваемые группы были однородны относительно прогноза получения гематологического ответа?

Заключение

Диссертация Емельяновой И.В. на тему «Прогнозирование эффективности и совершенствование терапии у детей с тяжелой приобретенной апластической анемией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, является законченным научным исследованием, выполненным на высоком уровне и содержащим научные результаты, соответствующие критериям новизны, научной, практической и социально-экономической значимости. Диссертация соответствует требованиям, установленным п.19, 20 Главы 3 «Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004г. № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 01.12.2011г. № 561).

Соискатель Емельянова И.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови за совокупность новых научных результатов по актуальному направлению в гематологии, включающих:

- установление предикторов и разработку алгоритма прогнозирования гематологического ответа на иммуносупрессивную терапию у детей с тяжелой приобретенной апластической анемией, что способствуют раннему выявлению пациентов с неблагоприятным прогнозом для принятия решения о проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от альтернативного донора;
- доказательство неблагоприятного прогностического значения наличия аллельных вариантов с.178_179insCCGCAGCGGCCGCAGCGC в гене *MSH3*, с.С4480G в гене *POLE* и с.G327C в гене *POLD1* у пациентов детского возраста с тяжелой приобретенной апластической анемией;

- установление нарушения функционирования мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у пациентов детского возраста с тяжелой приобретенной апластической анемией в виде снижения пролиферативной активности, повышения адипогенного потенциала и ослабления функциональной способности поддержки гемопоэза;

- разработку и внедрение метода использования аллогенного биомедицинского клеточного продукта мезенхимальных стволовых клеток при проведении иммуносупрессивной терапии у детей с тяжелой приобретенной апластической анемией, что позволяет увеличить показатель бессобытийной выживаемости в среднем до 76,0% по сравнению с 47,7% у пациентов после стандартной иммуносупрессивной терапии.

Заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, доцент

15.04.2024г.



[Handwritten signature] Климкович Н.Н.
УДОСТОВЕРЯЕТСЯ
Специалист управления
кадровой политики и правового обеспечения
отдела кадрового обеспечения
дополнительного образования

[Handwritten signature]
Ф.И.О. *[Handwritten]*

« 15 » 04 2024 г.