

## ОТЗЫВ

официального оппонента заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Бориса Владимировича Афанасьева на диссертационную работу Моталкиной Маргариты Сергеевны «Современные подходы к улучшению заготовки стволовых кроветворных клеток у онкологических больных при трансплантации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы рецензируемой работы обусловлена неуклонным ростом количества аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у пациентов с различными онкологическими заболеваниями – в Европе до 25 тыс. трансплантаций в год. Среди источников гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при ауто-ТГСК, основной вклад (до 90%) принадлежит ГСК полученным из клеток периферической крови (периферические стволовые клетки крови – ПСКК) по сравнению с источником ГСК из костного мозга. Применение ПСКК – «золотой стандарт» при ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами и множественной миеломой.

Одним из факторов успешности проведения ауто-ТГСК является введение реципиенту достаточного количества CD34+ клеток, в случае ПСКК в среднем не менее  $4,5 \times 10^6$ /кг веса реципиента, полученных в результате аппаратного цитафереза после предварительного назначения пациенту мобилизаторов ГСК из костного в периферическую кровь. До последнего времени основным препаратом, используемым с этой целью, остаётся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Дополнительным фактором, усиливающим эффект мобилизации CD-34+

клеток, является комбинация Г-КСФ с цитостатической терапией (например, циклофосфан).

Однако, несмотря на значительный прогресс, достигнутый на всех этапах мобилизации, по-прежнему у определенного количества пациентов после проведения мобилизации не удается достичь желаемого результата, что обусловлено как генетическими особенностями доноров (до 20-30% «плохие мобилизаторы»), так и является следствием предшествующей ауто-ГСК цитостатической терапии основного заболевания. Неудовлетворительные качественные и количественные характеристики трансплантата приводят к удлинению сроков восстановления гемопоэза, увеличению инфекционных и геморрагических осложнений. В связи с этим, повышение эффективности мобилизации ГСК в периферическую кровь является весьма актуальной проблемой в современной медицине, особенно для пациентов с злокачественными лимфомами и множественной миеломой. Изучение применения различных комбинаций мобилизационных агентов позволит определить наиболее рациональный режим мобилизации ГСК с точки зрения эффективности, безопасности и экономической обоснованности.

В связи с активным внедрением протоколов мобилизации ГСК в периферическую кровь в виде комбинации цитостатических препаратов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), интерес представляет оптимизация схем мобилизации за счет определения показаний, оценки временных и фармакологических взаимодействий используемых препаратов. Динамический мониторинг концентрации ГСК в периферической крови позволит своевременно инициировать процедуру афереза.

Особую важность имеет необходимость создания новых подходов к проведению ремобилизации у пациентов, не достигших конечной цели

при заготовке трансплантата после использования стандартных мобилизационных режимов.

Цель исследования сформулирована корректно: разработать научно обоснованные рекомендации по повышению эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток у больных онкологического профиля, сравнить эффективность различных мобилизационных режимов, оценить их токсичность и клинико-экономическую выгоду.

Научная новизна заключается в том, что впервые на достаточно большом клиническом материале был проведен анализ эффективности и токсичности пяти режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь.

Впервые выполнена оценка общих затрат на использование различных режимов мобилизации ГСК у онкологических больных и анализ их составляющих.

Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных режимов мобилизации ГСК по критерию «затраты-эффективность» и расчет инкрементальных затрат и результатов, основанных на изучении клинической эффективности и оценке общих расходов.

Установлено негативное влияние предшествующей лучевой терапии на успех мобилизации ГСК. Автором проведен сравнительный анализ нескольких комбинированных режимов мобилизации ГСК, включающих совместное использование цитостатических агентов и колониестимулирующих факторов, а также режимов, обладающих минимальным профилем токсичности, а именно сочетания Г-КСФ с новым селективным антагонистом рецептора CXCR4 – плериксафором.

Научные положения и рекомендации автора внедрены в клиническую и исследовательскую работу отделения онкологии,

гематологии и трансплантации костного мозга на базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова г. Санкт-Петербурга.

В дальнейшем, результаты представленной диссертационной работы могут быть использованы в работе отделений трансплантации гемопоэтических клеток и отделений онкогематологии, осуществляющих наблюдение за трансплантационными больными.

Обоснованность и достоверность результатов исследования определяется значительным количеством обследованных больных – 124 пациента, относящихся к основным группам злокачественных заболеваний системы крови, имеющих показания к ауто-ТГСК, которым была выполнена процедура мобилизации и афереза ГСК периферической крови, использованием современных методов исследования, адекватной статистической обработкой данных.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в которых в полном объеме представлены основные результаты исследования, из них 4 печатные работы в журналах, рекомендуемых ВАК.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 225 литературных источников отечественных и зарубежных авторов.

В обзоре литературы подробно представлены исторические данные об изучении вопроса мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь, описаны биологические основы процесса, дан анализ современного состояния проблемы. Литературный обзор структурирован и отличается качественным и детальным анализом.

Во второй главе приведена подробная клиническая характеристика 124 обследованных больных с описанием методов исследования.

При изложении результатов собственных исследований автором представлен полный сравнительный анализ изучаемых мобилизационных режимов, проведена детальная оценка всех нежелательных явлений, подробно изложен фармакоэкономический анализ и корреляционно-регрессионный анализ факторов, негативно влияющих на эффективность заготовки гемопоэтического материала.

Структура и логика изложения материала в диссертационном исследовании выглядят достаточно обоснованными в контексте раскрытия поставленной цели и задач исследования. Цели и задачи исследования, сформулированные автором, были вполне достигнуты.

Работа написана логично, доказательно, литературным, ясным и строгим научным языком. Стиль и оформление работы не вызывают замечаний. Сильную сторону диссертации составляет разработанные автором практические рекомендации относительно изучаемой проблемы.

Полученные результаты тщательным образом проанализированы и изложены в соответствующих главах диссертации.

Выводы изложены четко, лаконично и вытекают из основных положений диссертации.

В качестве замечания можно отметить, что в разделе «материалы и методы» могло бы быть более четкое представление режимов мобилизации с указанием количества дней введения Г-КСФ, плериксафора, кратности введения препаратов в течение суток. Диссертационную работу характеризует детальный экономический анализ различных схем мобилизации, однако не проведена оценка количества CD34<sup>+</sup>/клеток в периферической крови как интегрального

показателя к началу терапии плериксафором или отмене процедуры аппаратного цитафереза в виду потенциальной ее неэффективности.

В плане дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. В представленной работе мы видим наилучшие результаты по мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь в группе №3, где использовался комбинированный режим мобилизации – высокодозный циклофосамид в сочетании с Г-КСФ – как часто в клинической практике вашего отделения вы используете данный режим мобилизации у пациентов с лимфомой Ходжкина или неходжкинскими лимфомами?

2. Проведенный вами клинико-экономический анализ указывает, что затраты в группе №4 и №5, где использовались комбинации плериксафора с Г-КСФ стандартного или продленного типа, являются наибольшими, т.е. с точки зрения современной экономики менее целесообразными, в каких случаях, по вашему мнению, их применение может быть оправданно?

Вышеуказанные замечания не влияют на качество выполненной работы, вопросы носят чисто дискуссионный характер.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Маргариты Сергеевны Моталкиной «Современные подходы к улучшению заготовки стволовых кроветворных клеток у онкологических больных при трансплантации», выполненная под руководством доктора медицинских наук С.А. Кулевой является научной квалификационной работой, в которой решены актуальные научные задачи оценки эффективности и токсичности различных мобилизационных режимов, проведен анализ факторов, негативно влияющих на эффективность мобилизации, а также выполнен клинико-

экономический анализ представленных режимов мобилизации и выделен режим, наиболее выгодный с экономической точки зрения. По актуальности темы, новизне и практической ценности, обоснованности выводов и рекомендаций работа М.С. Моталкиной соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденное постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а диссертант заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
заслуженный врач РФ

доктор медицинских наук,

профессор \_\_\_\_\_ /Афанасьев Борис Владимирович/

Адрес: 197022, Российская Федерация, город Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, дом 6 – 8

Дата: 16.05.2016

Электронная почта: [bmt@spmu.rssi.ru](mailto:bmt@spmu.rssi.ru); [bmt-meduniversity@peterlink.ru](mailto:bmt-meduniversity@peterlink.ru)

Подпись д.м.н., профессора Афанасьева В.Б. заверяю:



