

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «НМИЦ им.

онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России

академик РАН, профессор, д.м.н.

Стилиди И.С.

« 9 » _____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Гапоновой Татьяны Владимировны «Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена актуальной теме — созданию прототипа Федерального регистра доноров костного мозга, основанного на взаимодействии медицинских организаций службы крови и трансплантационных гематологических центров. Трансплантация аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКМ), выполняемая с середины XX века, открыла перспективы в терапии ранее неизлечимых заболеваний. Ежегодно увеличивается число выполняемых алло-ТКМ как в мире, так и в Российской Федерации, а вместе с этим увеличивается и потребность в подборе, в том числе неродственных, доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (КМ и ГСК).

Известно, что эффективный регистр доноров костного мозга должен обеспечивать возможность подбора полностью совместимого или частично совместимого неродственного донора не менее чем 70 % пациентов с минимальными временными затратами на получение согласия потенциального донора на выполнение необходимого медицинского обследования, заготовку костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. На одного пациента, нуждающегося в подборе неродственного донора, приходится только 400 типированных российских доноров, что на порядок меньше аналогичного показателя Германии. Кроме того, эффективность существующей в России базы данных типированных доноров ограничивают низкий процент лиц, типированных по пяти генам системы Human Leukocyte Antigens в высоком разрешении, невозможность связаться с донором из-за отсутствия актуальной контактной информации, низкое качество рекрутинговых мероприятий.

Преимущества рекрутинга доноров костного мозга с использованием потенциала службы крови очевидны: привлечение к вступлению в регистр добровольцев из числа доноров крови, ранее прошедших медицинское обследование; своевременное исключение из регистра лиц с медицинскими противопоказаниями; актуализация контактной информации о донорах; пополнение регистра донорами различных этнических групп, поскольку медицинские организации службы крови расположены во всех субъектах РФ; систематическое информирование доноров крови о донорстве КМ и ГСК, и поскольку донация компонентов крови методом афереза сходна с донацией ГСК, доноры крови, неоднократно прошедшие данную процедуру, лучше информированы о ее ходе и имеют меньше опасений.

Учитывая перспективу увеличения числа алло-ТКМ, выполняемых в Российской Федерации, актуальным является вопрос создания эффективно функционирующего регистра доноров КМ и ГСК с использованием существующей инфраструктуры службы крови, детально изучаемый в данной работе. В условиях больших территорий и низкой плотности

населения в Российской Федерации привлечение разветвленной сети медицинских организаций службы крови позволит оптимизировать временные затраты на поиск донора и заготовку ГСК с учетом разнообразия гаплотипов населения Российской Федерации.

В связи с этим диссертационное исследование Гапоновой Т.В. является актуальным, результаты будут востребованы гематологией и трансфузиологией, а также представлять большой интерес и иметь значимость для смежных областей медицины.

Оценка новизны исследования, достоверность и ценность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в Российской Федерации разработана модель Федерального регистра доноров костного мозга, основанная на взаимодействии медицинских организаций службы крови и трансплантационных центров, с расчетным оптимальным числом доноров.

Впервые представлен алгоритм медицинского обследования доноров костного мозга для включения в регистр и определена эффективность привлечения доноров костного мозга из числа доноров крови.

Не вызывает сомнения достоверность полученных результатов, которая определяется репрезентативностью фактического материала, проанализированного с использованием комплекса научных методов, согласованностью общей концепции работы и выводов с научными положениями современной медицины. Научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы и подтверждаются фактическим материалом.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Область диссертационного исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки), а именно, пункту 8 – «Трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток при наследственных и

приобретенных заболеваниях системы крови и иммунной системы, а также в комплексном лечении онкологических заболеваний. Изучение показаний, методов предтрансплантационного лечения, этапов проведения трансплантации и ведения посттрансплантационного периода, эффективности и особенностей посттрансплантационного восстановления кроветворения, иммунопоза и иммуногенеза. Типирование и подбор гистосовместимых доноров, создание регистров (баз данных) потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Исследования по разработке способов преодоления тканевой несовместимости, в том числе иммунологических осложнений, путем углубленного изучения вопросов трансплантационной иммунологии и патофизиологии, основной системы гистосовместимости человека и внедрение полученных данных в клиническую практику», пункту 13 «Организация и оказание медицинской помощи, разработка новых организационных моделей и технологий при заболеваниях системы крови. Изучение качества оказания медицинской помощи при заболеваниях системы крови. Организация донорства крови и ее компонентов, костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, в том числе вопросы совершенствования службы крови. Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней системы крови (популяционная гематология)» и пункту 14 – «Фармако-экономические, медико-юридические, организационно-методические аспекты в гематологии и трансфузиологии».

Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для науки и клинической практики

Созданный прототип Федерального регистра доноров костного мозга внедрен в практическую работу ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, что позволяет обеспечивать потребности в выполнении трансплантации от неродственных доноров. Разработанная схема включения повторных доноров крови в регистр доноров костного мозга обеспечивает приток ранее обследованных приверженных донорам лиц.

На основании оценки частоты встречаемости гаплотипов доноров регистра костного мозга показаны существенные различия гаплотипов доноров из разных субъектов Российской Федерации, которые могут затруднять подбор неродственных доноров для пациентов из некоторых субъектов Российской Федерации. Предложена модель, позволяющая оценить вероятность подбора пары донор-реципиент в регистре доноров костного мозга при известной частоте встречаемости гаплотипов.

Таким образом, диссертационная работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость.

Результаты исследования получены автором лично, о чем соответствует оригинальность концепции, список из 143 проанализированных литературных источников, а также уместное цитирование и корректное осмысление основных теоретических положений, которое обеспечивает глубокое понимание проблемы и демонстрирует хорошее знание работ по теме исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Предложенные критерии включения повторных доноров крови в регистр доноров костного мозга, сформулированные по результатам и выводам проведенного исследования, могут применяться в практике врачей-трансфузиологов с целью пополнения регистра доноров костного мозга.

Созданная система моделирования регистров различного размера с учетом частот встречаемости гаплотипов показывает высокое совпадение результатов подбора доноров с реальным регистром и демонстрирует, что увеличение регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток до 1 миллиона потенциальных доноров обеспечит подбор 5 и более полностью/частично совместимых неродственных доноров для 80 % реципиентов и что регистр доноров костного мозга с такой численностью доноров может быть сформирован с использованием инфраструктуры службы крови за 5 лет.

Полученные в диссертационной работе данные могут быть использованы для создания нормативных документов, продолжения исследований, а также в учебном процессе последипломного профессионального образования врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 426 страницах машинописного текста, содержит 88 рисунков и 50 таблиц, информативно иллюстрирующих результаты выполненного исследования.

Работа состоит из введения, обзора литературы по теме исследования, описания материалов и методов, 6 глав, представляющих описание результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Библиографический указатель содержит 143 источника, включая 72 отечественных и 71 зарубежный.

Диссертация отличается стройностью композиции, логичностью изложения материала, что позволило последовательно рассмотреть и доказать сформулированные во Введении положения, выносимые на защиту.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 47 научных статей, включая 17 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, а также 1 монография, 2 патента на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Полученные результаты представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Высокий уровень выполненного исследования позволяет ограничить критическую часть отзыва вопросами уточняющего характера:

1. При анализе разнообразия гаплотипов у доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток различия определялись среди лиц, проживающих в различных субъектах Российской Федерации. Насколько это соотносится с разнообразием гаплотипов среди различных этнических групп населения?

2. Соискатель определил, что увеличение численности регистра доноров костного мозга с 500 000 до 1 000 000 доноров повышает вероятность подбора 3 – 5 полностью или частично совместимых доноров на 7–10 %. При этом в модели регистра показано, что ожидаемая эффективность регистра доноров костного мозга численностью в 1 000 000 доноров позволяет подобрать 3–5 полностью или частично-совместимых доноров для 80 % пациентов. Учитывая полученные данные, можно ли рассматривать численность регистра 500 000 доноров как достаточную, поскольку она ожидаемо обеспечивает подбор доноров для 70% пациентов, что сопоставимо с результатами подбора доноров в национальных регистрах других стран?

Заданные вопросы носят частный характер и не ставят под сомнение актуальность, научную значимость и перспективность работы.

Работа заслуживает положительной оценки и соответствует самым высоким требованиям по критериям актуальности, научной новизны и научно-практической значимости. Существенных замечаний по поставленным в работе цели и задачам, выбранным методам исследования и выдвинутых автором положениям и выводам нет. Проведенный обзор научной литературы всесторонне отражает аспекты изучаемого вопроса о донорстве крови, костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток,

формировании регистров доноров костного мозга, трансплантации аллогенного костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в мире и Российской Федерации, HLA-типировании. В обсуждении собственных результатов автор обобщает и структурирует полученные данные, проводит подробное сопоставление с результатами других исследований и обосновывает выявленные положения. В заключении обобщается научная и практическая ценность результатов работы. Выводы сформулированы логично и соответствуют поставленным в исследовании задачам.

Заключение

Диссертация Гапоновой Татьяны Владимировны «Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена актуальная научная проблема, имеющая важное значение для гематологии и трансфузиологии, а именно: создание прототипа Федерального регистра доноров костного мозга, основанного на взаимодействии медицинских организаций службы крови и трансплантационных гематологических центров, с учетом разнообразия гаплотипов населения Российской Федерации.

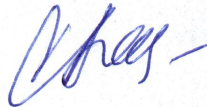
Диссертационная работа Гапоновой Т.В. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и

переливание крови.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании Ученого совета научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации «26» октября 2022 г. протокол № 7.

Отзыв составил:

Директор
научно-исследовательского
института детской онкологии и
гематологии им. академика РАМН
Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор


Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

Подпись заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина» Минздрава России
кандидат медицинских наук



Кубасова Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
тел. 8-499-324-24-24,
email: info@ronc.ru
официальный сайт www.ronc.ru

Дата 3.11.2022