

Отзыв официального оппонента на диссертационную работу

Гапоновой Татьяны Владимировны

«Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность исследования

Трансплантация аллогенного неродственного костного мозга/гемопозитических стволовых клеток, как высокотехнологичный метод терапии, широко и успешно используется во всем мире для лечения многих заболеваний, включая различные типы гемобластозов, апластическую анемию, тяжелые гемоглобинопатии, комбинированные иммунодефициты, генерализованные аутоиммунные заболевания и другие.

Однако в России количество проводимых трансплантаций недостаточно и не соответствует потребности в этом виде лечения. Одной из важнейших причин этого является недостаточная численность Регистра типированных доноров, поэтому одной из приоритетных задач, обусловленных стратегической значимостью оказания высокотехнологичной медицинской помощи, является научно обоснованная организация работы по созданию Федерального регистра доноров костного мозга. Потребность в увеличении числа выполняемых трансплантаций аллогенного костного мозга (КМ)/гемопозитических стволовых клеток (ГСК) свидетельствует о необходимости модернизации существующей системы организации оказания медицинской помощи пациентам, нуждающимся в выполнении трансплантации. Разработка подходов, обеспечивающих эффективный подбор доноров КМ/ГСК является неотъемлемой частью комплекса мер по обеспечению доступности этого вида медицинской помощи. В целях успешного подбора доноров КМ/ГСК необходимо учитывать результаты HLA-типирования, актуальность контактных данных о доноре, подтверждение его согласия на донацию и наличие медицинских противопоказаний. В связи с этим повышение эффективности рекрутинговых мероприятий и использование ресурсов Службы крови является важнейшим фактором при формировании

Федерального регистра доноров КМ/ГСК. Поскольку на территории Российской Федерации проживает большое количество различных этнических групп населения (около 200), значимо различающихся по частоте встречаемости HLA-генов и гаплотипов, для успешного подбора пары донор-реципиент необходимо поддерживать в Федеральном регистре доноров КМ/ГСК как достаточную численность доноров, так и их этническое разнообразие, с учетом фактических данных о потребности в трансплантации пациентов, принадлежащих к различным этническим группам. Вопрос необходимого и достаточного количества доноров в Регистре по-прежнему остается нерешенным.

Принимая во внимание то, что эффективность рекрутинговых мероприятий обеспечивается использованием современных инструментов информирования - таких как социальные сети и информационные сайты, - а также доступностью и социальной значимостью публикуемой информации, следует проводить мониторинг актуальных вопросов потенциальных доноров, связанных с принятием решения о вступлении в регистр. Формирование достоверной информации о донорстве КМ/ГСК обеспечит повышение эффективности рекрутинговых мероприятий.

В свете вышеизложенного тема представленного к защите диссертационного исследования Т.В. Гапоновой является актуальной и имеющей важное фундаментальное и прикладное значение.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором проведена обширная работа по сравнительному анализу HLA-гаплотипов доноров зарубежных регистров и регистров доноров КМ/ГСК Российской Федерации, при этом полученные данные визуализированы в виде наглядных рисунков и графиков. Разработана и представлена математическая модель, которая позволяет моделировать регистры с различным количеством доноров для предсказания вероятности найти полностью или частично совместимого донора пациенту, нуждающемуся в алло-ТКМ. Обоснована целесообразность привлечения доноров КМ/ГСК из числа доноров крови, уже имеющих опыт нескольких донаций. Определена частота отводов доноров как по

результатам дополнительного HLA-типирования, так и по обнаружению маркеров гемотрансмиссивных инфекций.

Внедрение представленных в диссертации рекомендаций обеспечит организацию рекрутинговых мероприятий, направленных на увеличение эффективного объема Федерального регистра доноров КМ и ГСК.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Гапоновой Татьяны Владимировны определяется значительной численностью объектов и материалов исследования: это данные о донорах крови, объемах заготовленной крови и ее компонентов в 82 субъектах Российской Федерации, данные о донорах крови и клиническом использовании крови и ее компонентов НМИЦ гематологии в период с 2016 по 2020 гг., информация о типированных в период с 2015 по 2021 год донорах КМ/ГСК и пациентах НМИЦ гематологии, которым планировалось выполнение алло-ТКМ в период с 2019 по 2021 год. Проанализированы данные HLA-типирования 13 327 доноров, проведено сравнительное изучение частоты встречаемости аллелей и гаплотипов системы HLA. Методы, используемые в научной работе, современны и адекватны поставленным задачам: это иммунохимические и молекулярно-генетические методы обследования образцов крови доноров на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций, молекулярно-генетическое HLA-типирование (SSO и секвенирование методом NGS) – позволили полностью решить поставленные в исследовании задачи и обеспечили достоверность выносимых на защиту положений. Представленные в работе выводы и рекомендации основаны на ретроспективном и проспективном анализе данных о донорах крови, объемах заготовленной крови и ее компонентов на территории Российской Федерации, количественной и качественной оценке донорства крови и донорства КМ/ГСК в НМИЦ гематологии с 2016 по 2020 год.

Полученные результаты подвергнуты адекватной статистической обработке, подтверждающей выявленные закономерности.

Для визуализации данных были использованы программы: MS Excel,

GraphPad Prism 6.01, пакет gplots в R 4.0.5, библиотек matplotlib и seaborn в Python 3.9.1. Обработка статистических данных проводилась в программах: MS Excel и библиотеках pandas и numpy в Python 3.9.1, GraphPad Prism 6.01. Моделирование регистров проводили в Python 3.9.1. Частоту встречаемости различных HLA-аллелей и HLA-гаплотипов вычисляли с помощью программы Arlequin 3.5.2.2.

Это позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованными результатами, полученными в ходе выполненного исследования.

Содержание и оформление диссертации

Научная работа содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу с результатами собственных исследований и их обсуждением, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, а также приложения в виде таблиц – всего 426 страниц. Иллюстративный материал представлен в количестве 88 рисунков и 50 таблиц, список использованной литературы включает 72 отечественных и 71 зарубежный источник.

Введение содержит описание актуальности исследования, степени разработанности темы диссертации, в нем сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования. Во введении также представлены положения, выносимые на защиту, и поставленные цель исследования и задачи. Представленные во введении материалы позволяют ознакомиться с информацией об апробации работы, публикациями по теме диссертации, объеме и структуре диссертации и о личном вкладе автора.

В первой главе автором проведен анализ литературы по теме исследования и дано представление о структуре и показателях системы донорства крови в Российской Федерации и в мире, о донорстве КМ и ГСК, в том числе о национальных регистрах и международных организациях доноров костного мозга. Наглядно показана потребность в донорстве КМ/ГСК. В обзоре содержится анализ результатов трансплантации КМ/ГСК, данные о распределении

HLA-генотипов, а также дано описание организации работы по забору, хранению и транспортировке гемопоэтических стволовых клеток.

Вторая глава посвящена подробному описанию материалов и использованных методов исследования. Это современные лабораторные иммунохимические и молекулярно-генетические методы обследования образцов крови доноров на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций, молекулярно-генетическое HLA-типирование доноров КМ/ГСК и пациентов, которым планировалось выполнение трансплантации, методы статистической обработки полученных результатов, а также методы математического моделирования. Представлена оценка показателей донорства крови на территории Российской Федерации и оценка донорства в НМИЦ гематологии с 2016 по 2020 годы, охарактеризованы пациенты, которым планировалось выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Для 334 пациентов из 530 был выполнен предварительный поиск доноров в базе BMDS, а для 217 из них были отправлены запросы на подбор доноров в локальные регистры доноров костного мозга.

Третья глава содержит подробное описание результатов исследования, соответствующих поставленным задачам. Результаты анализа данных обследования первичных и повторных доноров НМИЦ гематологии позволяют сделать вывод о снижении выявления маркеров ГТИ среди повторных доноров за 5 лет, а также о том, что, вероятнее всего, донор вступит в регистр доноров КМ после четвертой донации. Достоверно установлено, что в регистр КМ вступают от 11 до 15 % доноров крови, при этом в 2 раза чаще в регистр вступают женщины. Выводы, сделанные по результатам анкетирования доноров НМИЦ гематологии, свидетельствуют об увеличении в последние годы информированности доноров о донации костного мозга.

С учетом имеющейся инфраструктуры Службы крови в Российской Федерации и данных о динамике вступления доноров крови в регистр доноров костного мозга в НМИЦ гематологии, Т.В. Гапонова в своей научной работе делает вывод о возможности рекрутинга порядка 1.000.000 доноров за период от 3 до 5 лет. В диссертации показана динамика снижения отводов от донаций крови и

ее компонентов на протяжении 5 лет у доноров в Российской Федерации, и установлено, что доля отводов повторных доноров ниже, чем у первичных, в 5 раз.

Результаты изучения распределения HLA-гаплотипов у доноров различных регионов свидетельствуют о наличии значимых различий, что обусловлено представительством лиц разных национальностей и этнических групп.

По данным результатов поиска полностью (10/10) и частично (8/10 и 9/10) совместимых доноров из базы BMDS для пациентов НМИЦ гематологии, вероятность определить одного полностью совместимого донора составляет 46%, а частично совместимого – 47%. Результаты анализа результативности запросов в BMDS свидетельствуют о том, что необходимо найти в базе от 3 до 5 совместимых доноров для того, чтобы выбрать реального донора, провести его активацию и выполнить успешную трансплантацию.

Алгоритм математического моделирования регистра потенциальных доноров, предложенный автором исследования, основан на случайной выборке HLA-гаплотипов с учетом частоты их встречаемости. В работе отражены возможность прогнозирования вероятности успешного поиска доноров и коэффициент корреляции числа подбираемых доноров для реального и модельного регистров.

Интерпретация соискателем подбора доноров в модельных регистрах свидетельствует о большей вероятности найти донора для пациента из Российской Федерации в модельном регистре, построенном на HLA-гаплотипах доноров из Российской Федерации. Безусловно, важен установленный факт, что в модельном регистре из 1 000 000 гаплотипов вероятность найти от 3 до 5 доноров для 530 пациентов приблизилась к 90%.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Научная значимость диссертационной работы Гапоновой Татьяны Владимировны обусловлена инновационным подходом к планированию и обоснованию рекрутинговых мероприятий доноров КМ/ГСК. Это позволит сформировать единую концепцию при сборе данных, проведении стратегически значимых рекрутинговых мероприятий.

Практическую значимость имеют разработанные и обоснованные принципы подбора доноров КМ/ГСК, которые также помогут унифицировать подходы к привлечению доноров для вступления в регистр КМ/ГСК.

В исследовании показано, что анкетирование и информирование доноров крови являются важным этапом эффективных рекрутинговых мероприятий.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

В работе содержатся 6 практических рекомендаций, позволяющих добиться повышения эффективности работы регистра доноров КМ/ГСК благодаря целенаправленному привлечению в регистр доноров с определенными характеристиками.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликованы 44 научные работы, в том числе 16 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 12 научных статей в журналах, индексирующихся в международной базе данных Scopus.

Личный вклад соискателя

Автором работы проведен аналитический обзор литературы, набран исчерпывающий объем материала исследования, проведены сбор, статистическая обработка, научный анализ и интерпретация полученных данных.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются технические недочеты в оформлении текста диссертации. В порядке научной дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта о характеристиках «идеального» донора для рекрутирования в регистр, о роли общественных и некоммерческих организаций в организации работы Федерального регистра и о предпочтительной локализации субъекта службы крови для рекрутирования – в городах-миллионниках, или в отдаленных субъектах Российской Федерации?

