

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



05.2022 2022 г.

рег. № 4/16/464

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Кулагина Егора Александровича «Облитерирующий бронхиолит у взрослых больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.29. Пульмонология и 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в настоящее время остается одним из наиболее эффективных методов лечения и постремиссионной терапии при целом ряде опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови. Число алло-ТГСК в мире и России постоянно растет, приводя к увеличению количества и спектра развивающихся осложнений. Этим обусловлена необходимость расширения границ междисциплинарного взаимодействия в оказании медицинской помощи таким пациентам и дальнейшее совершенствование подходов и методов сопроводительной терапии.

Диссертационная работа Кулагина Егора Александровича посвящена актуальным для пульмонологии и онкогематологии вопросам оценки факторов легочной коморбидности и их влиянию на исходы аллогенной

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с заболеваниями системы крови и комплексному изучению одного из малоизученных осложнений алло-ТГСК со стороны бронхолегочной системы - облитерирующего бронхиолита (ОБ). Отсутствие единых стандартизованных протоколов диагностики и лечения этого проявления реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) приводит к сохранению высокой (более 50%) летальности среди таких пациентов. При этом малосимптомное течение, отсутствие специфических признаков, недостаток сведений о предикторах развития ОБ существенно затрудняют его своевременное выявление.

В связи с этим оценка коморбидности по бронхолегочной патологии, систематизация факторов и условий развития ОБ у пациентов после алло-ТГСК, разработка комплексных подходов к профилактике и терапии являются актуальными научно-практическими задачами на стыке пульмонологии и гематологии. Тема представленного диссертационного исследования соответствует избранной отрасли науки и практической деятельности, а область исследования соответствует двум научным специальностям: 3.1.29. Пульмонология и 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В представленной работе автором впервые на большом клиническом материале (1199 пациентов с заболеваниями системы крови и выполненной алло-ТГСК) проведена комплексная оценка влияния факторов коморбидной бронхолегочной патологии на исходы алло-ТГСК, а также клинические особенности, течение и исходы ОБ.

Впервые определено влияние на развитие ОБ после алло-ТГСК независимых предтрансплантационных факторов, различных вариантов проведения алло-ТГСК и протоколов профилактики РТПХ.

На основании проведенного анализа впервые выделены ключевые факторы риска ОБ, такие как использование гаплоидентичного или HLA-несовместимого неродственного донора, проведение кондиционирования в

миелоаблативном режиме и профилактика РТПХ без циклофосфида, идентифицированы ранние клинические признаки и динамика развития ОБ у таких пациентов, оценены факторы, влияющие на выживаемость.

Впервые в настоящей работе предложен и апробирован комплексный подход к лечению ОБ после алло-ТГСК, основанный на применении ингаляционных бронходилататоров и глюкокортикоидов, антилейкотриеновых препаратов, антибактериальной и иммуносупрессивной (в том числе таргетной) терапии.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Научно-практическая значимость рассматриваемого диссертационного исследования заключается в получении новых данных, способствующих совершенствованию существующих подходов к профилактике и лечению ОБ, ассоциированного с алло-ТГСК.

Автором доказана важность комплексного подхода в прогнозировании бронхолегочных осложнений алло-ТГСК. На основании полученных данных предложен эффективный алгоритм обследования пациентов, направленный на своевременное выявление и начало терапии ОБ.

Значимость результатов исследования подтверждается и интересом врачебного сообщества к их публичному представлению в периодических изданиях, на научно-практических мероприятиях и успешным внедрением практических рекомендаций в деятельность профильных отделений нескольких федеральных и региональных учреждений и клиник Минздрава РФ.

Структура и содержание работы.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями. Текст диссертации составлен традиционно и состоит из: введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и списка литературы. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста,

содержит 16 таблиц и 28 рисунков. Список литературы содержит 26 отечественных и 220 зарубежных источников.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту; представлена информация об апробации работы и внедрении результатов исследования в клиническую практику. Задачи исследования соответствуют поставленной автором цели.

В обзоре литературы изложены важные аспекты современного состояния проблемы, обоснована актуальность проведенного исследования.

Описание материалов и методов содержит подробную характеристику пациентов, описание методов исследований, обоснование выбора и перечень использованных методов математико-статистического анализа.

Главы собственного исследования посвящены системной оценке у реципиентов алло-ТГСК факторов легочной коморбидности и нарушений показателей ФВД до и после трансплантации (в том числе влияния на безрецидивную летальность и общую выживаемость).

В главе, посвященной изучению проблемы ОБ у пациентов после алло-ТГСК, проведён анализ частоты и факторов риска развития данного бронхолегочного осложнения, представлены клинико-функциональные и инструментальные особенности развития и течения ОБ на основании показателей комплексного исследования ФВД и диффузионной способности легких (DLco).

В заключительной главе собственных исследований проведена оценка эффективности проводимой комплексной терапии и анализ отдаленного прогноза у пациентов с ОБ после алло-ТГСК.

При изложении и обсуждении собственных результатов проведен подробный анализ разработки темы и полученных материалов.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют сформулированным целям и задачам исследования, напрямую следуют из

содержания работы. Текст диссертации отличается логичностью, последовательностью и научным стилем изложения, легко читается. Наглядные материалы способствуют восприятию содержания.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты представленного диссертационного исследования, сформулированные выводы и практические рекомендации заслуживают внедрения в практическую деятельность специализированных гематологических отделений и трансплантационных центров, занимающихся предтрансплантационной подготовкой пациентов, проведением алло-ТГСК и ведением пациентов в посттрансплантационном периоде.

Актуальность разрабатываемого направления определяет необходимость продолжения исследований, прежде всего направленных на дальнейшее совершенствование подходов к профилактике и лечению ОБ и других проявлений РТПХ при выполнении алло-ТГСК.

Целесообразно внедрение полученных результатов в клиническую и учебную деятельность других лечебных, учебных и научных учреждений, реализующих программы подготовки врачей, постдипломного и дополнительного образования в областях пульмонологии, гематологии и онкологии.

Результаты диссертационной работы в настоящее время уже внедрены в практическую деятельность клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, отделений гематологии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (Екатеринбург), ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (Новосибирск), а также в учебный процесс кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой и кафедре гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с

курсом детской онкологии ФПО имени проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Замечания и вопросы к работе.

Принципиальных замечаний к представленной диссертационной работе нет. Единичные стилистические погрешности в тексте диссертации и автореферата обусловлены сложностью представляемого материала, не влияют на восприятие изложенных результатов и не снижают ценности исследования.

По результатам изучения материалов диссертационного исследования, следующие вопросы к автору:

1. Чем обусловлено преобладание нарушений диффузионной способности лёгких (DLco) у больных с лимфомами?
2. Какова причина прогрессирующего снижения бронхиальной проходимости после алло-ТГСК у обследованных Вами больных и какие Вы видите дополнительные методы фармакологической коррекции, кроме FАM-теарпии?
3. Насколько значим по-Вашему патогенетический вклад в развитие ОБ в рамках РТПХ легочной токсичности применяемых при кондиционировании химиопрепаратов? Имеются ли принципиальные различия в клинико-инструментальной картине ОБ (при РТПХ после алло-ТГСК) и легочных поражений при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга (гемопозитических стволовых клеток)?

Заключение.

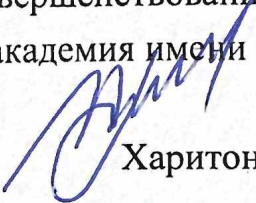
Диссертация Кулагина Егора Александровича на тему «Облитерирующий бронхиолит у взрослых больных после аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.29. Пульмонология и 3.1.28. Гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная научная

задача по изучению факторов легочной коморбидности и её влияние на исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в виде облитерирующего бронхиолита с оценкой эффективности лечения и отдаленного прогноза данного посттрансплантационного бронхолегочного осложнения, что имеет большое практическое значение для пульмонологии и гематологии.

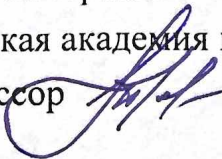
По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 3.1.29. Пульмонология, 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседаниях 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол заседания №14 от 06.05.2022 г. и кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол заседания №15 от 19.05.2022 г.

Профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук профессор


Харитонов Михаил Анатольевич

Начальник кафедры факультетской терапии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук профессор


Тыренко Вадим Витальевич

Подписи Харитонova М.А. и Тыренко В.В. заверяю.

27.05.2022