

Отзыв

на автореферат диссертации Кулагина Егора Александровича на тему «Облитерирующий бронхиолит у взрослых больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29 - пульмонология и 3.1.28 - гематология и переливание крови

Диссертация Кулагина Егора Александровича посвящена актуальной междисциплинарной проблеме пульмонологии и гематологии – изучению состояния бронхолегочной системы у взрослых больных с заболеваниями кроветворной системы, получающих аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Алло-ТГСК является современным высокоэффективным этапом лечения широкого круга гематологических заболеваний как злокачественной, так и незлокачественной природы. Несмотря на оптимизацию предтрансплантационного лечения и алгоритма подбора доноров, углубленное предтрансплантационное обследование больных, внедрение новых протоколов алло-ТГСК, ранняя посттрансплантационная летальность и отдаленные осложнения, в том числе, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), остаются серьезными проблемами в трансплантационной практике. Одним из редких, малоизученных и прогностически неблагоприятных вариантов РТПХ выступает легочная форма в виде синдрома облитерирующего бронхиолита (ОБ). Несмотря на многочисленные клинические описания ОБ после алло-ТГСК, до настоящего времени ключевые характеристики данного посттрансплантационного осложнения (частота, факторы риска, динамика формирования и клинические проявления, долгосрочный прогноз и др.) освещены недостаточно, а результаты лечения остаются неудовлетворительными.

В своей диссертационной работе Кулагин Егор Александрович представляет подробные данные о функциональном состоянии дыхательной системы у больных с различными заболеваниями системы кроветворения до алло-ТГСК. С позиции врача-пульмонолога, автор детально изучил все факторы компрометации легких до алло-ТГСК (анамнез курения, перенесенных легочных инфекций и хронических респираторных заболеваний, специфическое поражение, потенциальное пульмонотоксичное лечение), паттерны изменений легких по данным компьютерной томографии и провел анализ степени тяжести функциональных нарушений при

исследовании внешнего дыхания на основании трансплантационного индекса коморбидности. В результате данного фрагмента исследования автор доказал их неблагоприятное влияние в отношении риска перевода больных на искусственную вентиляцию легких и снижения выживаемости в ранние сроки после алло-ТГСК.

Посттрансплантационный ОБ был диагностирован и всесторонне проанализирован у 52 больных в репрезентативной когорте из 1199 взрослых больных, получивших алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Исследование включало разные этапы развития технологии алло-ТГСК, что позволило автору выявить влияние новых факторов, таких как привлечение гаплоидентичных доноров и использование профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида, на риск развития ОБ. Наряду с этим автор использует современные методы анализа частоты и факторов риска ОБ, учитывая конкурирующие риски и сроки установления диагноза в ландмарк анализе. Это безусловно отличает анализируемую работу от ранее опубликованных. Подтверждая относительную редкость ОБ (кумулятивная частота 4,5% в течение 5 лет), диссертант выделяет группы больных с повышенным риском его развития – получивших алло-ТГСК от гаплоидентичного и частично HLA-совместимого неродственного донора, миелоаблативное кондиционирование и профилактику РТПХ, отличное от посттрансплантационного циклофосфида. Кулагин Егор Александрович приводит исчерпывающие данные об особенностях развития и клинического течения ОБ, а также функциональной динамике ключевых параметров ФВД при ОБ и в контрольной группе в разные сроки после алло-ТГСК. Автором документировано прогрессирующее снижение бронхиальной проводимости при развитии ОБ в сроки 100 дней – 1 год после трансплантации.

Особый интерес вызывает глава, посвященная лечению ОБ. В отсутствии единых протоколов, автор приводит опыт проводимого лечения больных с ОБ после алло-ТГСК, основанного на использовании комбинированной ингаляционной терапии в сочетании с макролидами и антилейкотриеновыми препаратами и базовой иммуносупрессивной терапии, в том числе с включением современного препарата руксолитиниба, ингибирующего систему янус-киназ. Проводя тщательный клинико-функциональный анализ терапевтической эффективности, автор показывает преимущественно стабилизирующий эффект проводимой терапии, не позволяющий добиться полного излечения ОБ, что подчеркивает мало обратимый и неблагоприятный характер течения ОБ как хронического

варианта РТПХ. Это объясняет снижение общей выживаемости больных после алло-ТГСК, 5-летняя общая выживаемость при ОБ составляет 54%.

В заключении автор диссертации предлагает практические рекомендации, представляющие серьезную ценность для пульмонологов и гематологов по предтрансплантационному обследованию реципиентов и диагностическому подходу, направленному на прогнозирование, раннее выявление и лечение ОБ после алло-ТГСК. Заявленные цель и задачи диссертации в полной мере достигнуты и решены автором. Положения, выдвигаемые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют фактически полученным данным.

Автореферат диссертации написан грамотным языком, оформлен согласно требованиям ГОСТ. В автореферате обнаружены единичные опечатки, не влияющие на качество излагаемого материала и общее положительное впечатление о научной работе Кулагина Егора Александровича.

Принципиальных замечаний по представленному автореферату диссертации не возникло.

Результаты диссертации доложены на многочисленных российских и международных конгрессах и конференциях, включая Европейское общество трансплантации костного мозга, опубликованы 3 статьи в журналах, посвященных проблемам пульмонологии и гематологии, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации, а также внедрены в клиническую практику различных клиник Российской Федерации, специализирующихся на лечении больных с заболеваниями кроветворной системы и проведении алло-ТГСК.

Заключение

Диссертация Кулагина Егора Александровича на тему «Облитерирующий бронхиолит у взрослых больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» является законченным научно-квалификационным исследованием, имеет важное теоретическое и практическое значение для пульмонологии и гематологии, систематизирует и дает новые представления о значении коморбидной легочной патологии у реципиентов алло-ТСК и облитерирующем бронхиолите, как наиболее тяжелом и прогностически неблагоприятном варианте хронической РТПХ.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени медицинских наук (пункту 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 20 марта 2021 года N 426).

Заведующая отделением химиотерапии гемобластозов
и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
врач-гематолог, кандидат медицинских наук
Кузьмина Лариса Анатольевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)
Адрес: 125167, г.Москва, Новый Зыковский пр., д. 4.
Телефон +7 (495) 612-21-23, факс +7 (495) 612-42-52
E-mail: director@blood.ru

Подпись Кузьминой Л.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Джулакян Унан Левонович



14.06.2022