

## 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

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является значимым этапом в лечении широкого спектра заболеваний системы кроветворения. Несмотря на высокую эффективность, алло-ТГСК ассоциирована с развитием различных осложнений иммунного и инфекционного характера, которые в итоге формируют трансплантационную летальность. Несмотря на совершенствование подходов к проведению алло-ТГСК, валидизация факторов коморбидности, в том числе патологии дыхательной системы, безусловно, неблагоприятно влияющей на прогноз алло-ТГСК, остается недостаточной. Принимая во внимание предлеченность пациентов (использование потенциально токсических лекарственных средств и лучевой терапии, перенесенные инфекции нижних дыхательных путей на фоне проводимой химиотерапии), важное значение имеет оценка факторов коморбидной легочной патологии и учета потенциальных рисков в отношении неблагоприятного исхода при алло-ТГСК.

Все потенциальные реципиенты проходят углубленное обследование, в том числе с оценкой основных функциональных показателей внешнего дыхания, однако их прогностическое значение остается малоизученным. Среди посттрансплантационных осложнений, одним из наиболее неблагоприятных для жизни является хроническая форма реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) с вовлечением нижних дыхательных путей в виде облитерирующего бронхиолита (ОБ). Несмотря на то, что с момента первого описания ОБ в структуре хРТПХ прошло более 40 лет, с учетом редкого развития указанной патологии бронхолегочной системы и модифицированных протоколов алло-ТГСК, остаются недостаточно изученными факторы риска развития ОБ. Долгое время отсутствовали единые диагностические критерии ОБ, что в большинстве случаев с бессимптомным дебютом делает раннее выявление ОБ серьезной клинической проблемой. Важно отметить также отсутствие общепринятых стандартов лечения ОБ как в практике врача-пульмонолога, так и врача-трансплантолога.

Научная новизна диссертационной работы Кулагина Е.А. представлена всесторонним изучением и систематизацией патологии бронхолегочной системы у реципиентов алло-ТГСК как в пред-, так и в посттрансплантационном периодах. Автором проведен анализ всех потенциальных факторов легочной коморбидности и связанных с ними нарушений функциональных показателей внешнего дыхания и их влияния на прогноз в раннем периоде алло-ТГСК в отношении риска перевода пациентов на инвазивную вентиляцию легких и летального исхода, не связанного с рецидивом основного заболевания. На большой выборке пациентов, перенесших алло-ТГСК за последние 13 лет, проведена оценка кумулятивной частоты и факторов риска ОБ. Доказана относительная редкость встречаемости данного осложнения, установлено влияние гаплоидентичной и неродственной частично HLA-совместимой алло-ТГСК, миелоаблативного режима кондиционирования и профилактики РТПХ без использования циклофосфида на риск развития ОБ после алло-ТГСК. Кулагиным Е.А. подробно рассмотрены клинические и функциональные характеристики ОБ, детально приведены выявляемые томографические паттерны и особенности течения ОБ. Выполнен исчерпывающий анализ эффективности проводимого лечения с использованием различных комбинаций ингаляционной и

иммуносупрессивной терапии, в том числе с включением ингибиторов янус-киназ, основанный на интерпретации динамики клинических и функциональных данных. Доказано, что снижение общей выживаемости после алло-ТГСК связано с ОБ, при этом ухудшение прогноза ассоциировано с применением миелоаблативного режима кондиционирования, возрастом пациентов старше 34 лет и степенью тяжести выраженности одышки по шкале NIN на момент установления диагноза ОБ.

Автором четко поставлены и сформулированы цель и задачи исследования, которые в полной мере отвечают актуальности темы диссертации. Работа Кулагина Е.А. имеет важное теоретическое и практическое значение для пульмонологии и гематологии, раскрывая новые представления о факторах легочной коморбидности у реципиентов алло-ТГСК и проблеме ОБ с учетом современных протоколов проведения алло-ТГСК и внедрения новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения РТПХ.

Основные положения диссертационного исследования апробированы на 17 конференциях пульмонологического и гематологического профилей, Кулагиным Е.А. опубликовано 17 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Результаты исследования внедрены в клиническую практику трансплантационных центров Екатеринбурга, Кирова, Новосибирска и Санкт-Петербурга.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждены полученными результатами. Их достоверность определяется репрезентативностью выборки и применением адекватных методов статистической обработки данных.

Автореферат диссертационного исследования Кулагина Е.А. изложен ясным литературным языком, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Принципиальных замечаний к автореферату диссертации Кулагина Е.А. нет.

### **Заключение**

Содержание автореферата диссертации Кулагина Егора Александровича на тему «Облитерирующий бронхиолит у взрослых больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» позволяет сделать вывод, что диссертационная работа является законченным научно-квалификационным трудом.

По актуальности выбранной темы, объему проанализированного материала, достоверности и научной новизне полученных результатов, диссертационная работа Кулагина Егора Александровича соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени медицинских наук по специальностям 3.1.29 Пульмонология и 3.1.28 Гематология и переливание крови.

Заместитель директора по лечебной работе  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
«Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови»  
Федерального медико-биологического агентства,  
кандидат медицинских наук

Минаева Наталья Викторовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови»

Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России)

Адрес: 610027, г. Киров, улица Красноармейская, 72

Телефон 8 (833) 254-17-70

E-mail: niigpk@fmbamail.ru

Подпись Минаевой Н.В. заверяю

Ученый секретарь

к.м.н., доцент

Дата: 25.05.2022



М.Е.Ковтунова