

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Визеля Александра Андреевича на диссертационную работу Кулагина Егора Александровича на тему «Облитерирующий бронхиолит у взрослых больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» по специальностям 3.1.29 Пульмонология, 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Тема диссертационного исследования Кулагина Егора Александровича посвящена всестороннему изучению проблемы коморбидной легочной патологии и облитерирующего бронхиолита (ОБ) у взрослых больных с заболеваниями системы крови, перенесших алло-ТГСК. Всесторонняя оценка факторов коморбидности больных является ключевым при оценке риска процедуры аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Среди них особое место занимает компрометация бронхолегочной системы, приобретаемая в контексте сопутствующих заболеваний, а также вследствие лечения основного заболевания. Необходимость дальнейшего изучения и систематизации факторов легочной коморбидной патологии связана с недостаточной валидизацией известных прогностических систем в условиях современного этапа развития процедуры алло-ТГСК, использования новых режимов кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также с учетом особенностей отдельных нозологий и их лечения.

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) является хроническим заболеванием нижних дыхательных путей, характеризующимся продуктивно-склеротическим воспалительным процессом в бронхиолах и приводящим к частичной или полной утрате их проходимости. Среди возможных этиологических причин формирования ОБ рассматриваются перенесенные респираторные инфекции, ингаляции токсических веществ, прием лекарственных средств, а также течение различных аутоиммунных заболеваний с висцеральными поражениями (в том числе бронхолегочной системы). На современном этапе ОБ все чаще упоминается как форма повреждения бронхиол у пациентов, перенесших органную трансплантацию (отторжение пересаженного комплекса «сердце-легкие» или РТПХ у реципиентов алло-ТГСК.

ОБ является относительно редким поздним осложнением, частота развития, согласно ограниченным литературным данным, составляет 6-10%

после алло-ТГСК. Данная закономерность обусловлена отсутствием на протяжении длительного времени единых диагностических критериев и ретроспективным описанием выявленных случаев ОБ. Потенциальные риски развития данного бронхолегочного осложнения у реципиентов алло-ТГСК малоизучены и ранее описаны лишь фрагментарно в относительно небольших наблюдениях. ОБ имеет неуклонно прогрессирующее течение с формированием фиброзного процесса дистальных отделов бронхиального дерева с крайне неспецифическими клиническими симптомами, которые на ранних этапах развития заболевания нередко отсутствуют, а также характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом.

Несмотря на опубликованные в 2005 году диагностические критерии ОБ, на сегодняшний день своевременная и ранняя диагностика данного бронхолегочного осложнения в реальной клинической практике является трудной задачей. Клинические рекомендации с едиными стандартами лечения ОБ также отсутствуют.

В этой связи все вышеизложенное послужило основанием для выполнения данного исследования, актуальность и своевременность которого бесспорна.

Собственный вклад автора в исследование

Личный вклад диссертанта не вызывает сомнения. Кулагин Е.А. подробно изучил и проанализировал факторы коморбидной легочной патологии и проблему ОБ у реципиентов алло-ТГСК. Постановка цели и задач диссертационного исследования, сбор данных по теме диссертации, формирование базы данных и статистическая обработка с последующим анализом и оформлением результатов исследования лично проведены его автором. Кулагин Е.А. активно участвовал в совместной лечебной работе с врачами-гематологами, осуществляя курацию пациентов и организацию их обследования до и после алло-ТГСК.

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

Автором исследования впервые проанализированы факторы компрометации состояния бронхолегочной системы, заболевания нижних дыхательных путей, изменения интегральных показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с заболеваниями системы крови перед алло-ТГСК и доказано их влияние на прогноз развития дыхательной

недостаточности с показаниями для перевода больных на ИВЛ и летальность в раннем периоде после трансплантации стволовых кроветворных клеток.

Автором получены новые данные по частоте развития ОБ с учетом конкурирующих рисков и установлены новые факторы, ассоциированные развитием ОБ – миелоаблативное кондиционирование, профилактика РТПХ без включения циклофосфида и привлечение гаплоидентичного и частично HLA-совместимого донора. Кулагиным Е.А. впервые подробно изучены и описаны клинические, функциональные и томографические характеристики и динамика показателей ФВД у пациентов после алло-ТГСК, на основании которого сделан вывод о преимущественном формировании ОБ в сроки от 100 дней до 1 года после трансплантации.

Проведен анализ эффективности проводимого лечения ОБ с использованием различных схем ингаляционной, противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, основанного на оценке выраженности клинических симптомов с применением специализированных пульмонологических шкал-опросников толерантности к физической нагрузке, а также оценке динамики интегральных показателей ФВД. С использованием стандартизованных критериев ответа на терапию впервые показано превалирование стабилизации показателей ФВД при относительно редком достижении частичного ответа. Новыми является данные об эффективности ингибитора JAK руксолитиниба как метода лечения ОБ без включения системной терапии глюкокортикостероидными гормонами.

Впервые автор доказал прогностическое значение ОБ в отношении общей выживаемости по сравнению с контрольной группой на разных сроках после алло-ТГСК.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику

Автором интегрирован комплексный метод оценки изменений показателей ФВД согласно индекс - шкале Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) для пациентов с заболеваниями системы крови перед алло-ТГСК с учетом документированных бронхообструктивных заболеваний, особенностей течения заболеваний системы крови опухолевой и неопухолевой природы, особенностей их лечения и других факторов, влияющих на изменения ФВД. Снижение таких показателей ФВД как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и диффузионной способности легких для углекислого газа (DLco) имеют неблагоприятное

прогностическое значение в отношении развития дыхательной недостаточности и перевода пациентов на инвазивную механическую вентиляцию легких в раннем периоде после алло-ТГСК. Также установлено, что метод коррекции показателя DLco по уровню гемоглобина Dипакага эффективнее нивелирует вклад анемии в снижение DLco, чем традиционно используемый в функциональной диагностике и пульмонологии метод коррекции по Cotes.

В диссертации путем идентификации независимых факторов риска решена проблема прогнозирования развития ОБ на современном этапе развития технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных с заболеваниями крови. Кулагиным Е.А. сформулированы рекомендации по ранней диагностике ОБ у пациентов после алло-ТГСК, основанный на динамической оценке показателей ФВД, в том числе в течение первого года посттрансплантационного периода.

Проведен комплексный анализ эффективности лечения ОБ как на основании изменения показателя ОФВ1, так и динамики клинического течения ОБ с применением шкал-опросников степени выраженности одышки при выполнении физической нагрузки. Автором документирована эффективность ингибитора JAK руксолитиниба и обосновано его использование у больных с ОБ после алло-ТГСК, в том числе в рамках «стероид-сберегающей» стратегии.

Сформулированные автором диссертационного исследования практические рекомендации по предтрансплантационному обследованию пациентов, диагностической и лечебной тактике у пациентов с подозрением на ОБ после алло-ТГСК могут быть использованы в практической деятельности пульмонологами, гематологами, терапевтами.

Результаты диссертационного исследования Кулагина Е.А. внедрены в практику работы отделений трансплантации костного мозга ряда профильных учреждений России, а также могут быть рекомендованы для внедрения в работу отделений функциональной диагностики, пульмонологии и в учебный процесс профильных кафедр медицинских ВУЗов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов диссертационного исследования убедительны, что подтверждается дизайном проведенного исследования с выделением ретроспективной и проспективной фазы и

обширным первичным материалом (в исследование включены 1199 реципиентов алло-ТГСК, среди которых отобраны 355 пациентов для анализа факторов коморбидной патологии бронхолегочной системы и функциональных нарушений внешнего дыхания и 52 пациента с ОБ после алло-ТГСК), тщательно проведенным анализом. В работе использованы современные методы функциональной и имидж-диагностики (комплексное исследование ФВД, включавшее спирометрию и общую плетизмографию с проведением бронхолитической пробы, также оценку DLco и проведение компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения) и шкалы-опросники для оценки степени одышки (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, используемая традиционно в пульмонологической практике и гематологический опросник NPI), а также индекс - шкала HCT-CI для оценки степени изменений показателей ФВД до алло-ТГСК, позволившие в полной мере реализовать поставленные автором задачи. Для обработки собранной информации использованы современные методы статистики, что позволяет считать представленные результаты высоко достоверными.

Материалы диссертационного исследования были представлены на 17 всероссийских и международных научно-практических конференциях, в том числе XXIX и XXX Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2019, 2020), VIII конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (Санкт-Петербург, 2019), 46-ом симпозиуме Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга (Мадрид, 2020), 63-м конгрессе Американской ассоциации гематологов (Атланта, 2021) и др.

Кулагиным Е.А. были опубликованы 17 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах (Scopus), входящих в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Положения, выдвинутые автором, а также выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационное исследование Кулагина Е.А. оформлено в традиционном стиле, изложено на 162 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания характеристики больных и методов исследования, собственных данных, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 246 литературных источников, из них 26 отечественных и 226 зарубежных авторов.

«Введение» построено в соответствии с общими требованиями и включает полноценное обоснование актуальности темы диссертационной работы с раскрытием степени разработанности и обоснованности темы проводимого исследования, цель и задачи исследования, научную новизну, выносимые на защиту положения диссертации, практическую значимость, методологию и методы исследования, апробацию и реализацию полученных результатов, а также их внедрение, личное участие автора в проведении исследования и получении результатов, структуру и объем диссертации.

Автором четко обоснована актуальность диссертационной темы, обозначена фрагментарная систематизация и значение коморбидной патологии бронхолегочной системы и функциональных нарушений у пациентов с заболеваниями системы крови с позиции развития возможных осложнений после алло-ТГСК. Раскрыта недостаточная изученность ОБ как легочной формы системного иммунного осложнения в контексте РТПХ на современном этапе развития алло-ТГСК.

В главе 1 (Обзор литературы), автором подробно описаны варианты субклинического повреждения нижних дыхательных путей и формирования функциональных нарушений внешнего дыхания с учетом особенностей течения и проводимого лечения заболеваний системы крови, а также влияния других потенциальных факторов, влияющих на изменение состояния бронхолегочной системы. Изучены прогностические индекс-шкалы оценки коморбидности, используемые в клинической практике (в том числе для стратификации риска бронхолегочных осложнений после алло-ТГСК).

Автор указывает на редкость ОБ в эпидемиологии среди других заболеваний бронхолегочной системы, обстоятельно раскрывает этиопатогенетические особенности развития и потенциальные факторы риска ОБ, описывает патоморфологические и клинические особенности ОБ, детально анализирует диагностические и лечебные подходы в отношении данного бронхолегочного осложнения после алло-ТГСК.

В главе 2 (Характеристика больных и методы исследования) детально обозначен дизайн диссертационного исследования, состоящего из проспективной и ретроспективной фазы. Приведены критерии включения в

исследование, а также характеристика пациентов, отобранных для исследования и особенности проводимой алло-ТГСК.

Автором проводился подробный анализ первичной медицинской документации, собраны анамнестические данные о хронических и/или перенесенных заболеваниях бронхолегочной системы, особенностях основной патологии системы крови (в том числе с поражением бронхолегочной системы) и ее лечения (пульмонотоксичность химиотерапии, лучевая терапия), изменения ФВД и компьютерной томографии органов грудной клетки. Оценка интегральных показателей ФВД (ОФВ1 и DLco) проводилась с помощью специфической индекс - шкалы для стратификации рисков осложнений алло-ТГСК (HCT-CI), используемой в онкогематологии. Для постановки диагноза ОБ, оценки его степени тяжести и эффективности проводимого лечения использовались современные критерии NIH.

В исследовании использовались системные диагностические подходы, редко используемые в рутинной клинической практике – выполнялись комплексное исследование ФВД (спирометрия и общая плетизмография с проведением бронхолитической пробы, а также DLco), компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения с проведением пробы «вдоха - выдоха» на предмет явлений бронхиальной обструкции, а также фибробронхоскопия с комплексным микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа. Подробно описаны методы статистической обработки полученных данных.

В главе 3 (Предтрансплантационные нарушения ФВД и коморбидная легочная патология) охарактеризованы факторы формирования коморбидной легочной патологии у реципиентов алло-ТГСК (курение в анамнезе, наличие хронических бронхообструктивных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), перенесенные бронхолегочные инфекции (пневмонии, инвазивные микозы, легочная форма туберкулеза), лучевая терапия и потенциальная лекарственная пульмонотоксичность препаратов. Подробно описаны изменения по данным компьютерной томографии органов грудной клетки у реципиентов алло-ТГСК.

Автором проведен глубинный анализ предтрансплантационных изменений показателей ФВД с учетом характера основного заболевания. Для оценки нарушений показателя DLco использованы 2 методики коррекции по уровню гемоглобина – общепринятая в пульмонологии методика Cotes и более специфическая и чувствительная к анемии, нивелирующая его вклад в

снижение DLco методика Dinakara. Автор выполнил проекцию предтрансплантационных изменений ОФВ1 и DLco по степени тяжести в соответствии со индекс - шкалой HCT-CI на осложнения и исходы раннем периода после алло-ТГСК. Доказано значение предтрансплантационных нарушений ОФВ1 и DLco по степени HCT-CI в увеличении частоты летальности, несвязанной с рецидивом основного заболевания, развитии дыхательной недостаточности и переводе пациентов на механическую инвазивную вентиляцию легких в раннем посттрансплантационном периоде, а также снижении общей выживаемости после алло-ТГСК.

В главе 4 (Частота, клиническая характеристика и факторы риска ОБ) изложено формирование и подробные характеристики когорты пациентов с ОБ после алло-ТГСК. Автором изучена кумулятивная частота развития ОБ у пациентов после алло-ТГСК, исчерпывающе доказана редкость данного варианта аллоиммунного бронхолегочного осложнения.

Приведены развернутые клинические, функциональные и томографические характеристики ОБ после ало-ТГСК, полностью отвечающего диагностическим критериям НИН. Описана клиническая симптоматика на момент развития ОБ, в том числе проведена оценка одышки по шкалам mMRC и НИН. Отражены данные комплексного исследования ФВД с оценкой DLco, а также всевозможные томографические паттерны изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения. Автор подчеркивает трудность проведения дифференциальной диагностики между ОБ и инфекционным характером бронхоолита, имеющими схожие функциональные и томографические признаки на ранних этапах развития.

Обстоятельно проанализированы потенциальные факторы риска ОБ, среди которых свою значимость показали вид донора (гаплондентичный и неродственный частично HLA-совместимый), миелоаблативный режим кондиционирования, а также режим профилактики без использования циклофосфида. Продемонстрирована динамика формирования бронхообструктивных нарушений при развитии ОБ после алло-ТГСК, отмечено снижение показателя ОФВ в течение первых 12 месяцев, что подтверждает важность ранней диагностики ОБ.

В главе 5 (Результаты лечения и прогноз ОБ после алло-ТГСК) подробно описаны использованные терапевтические подходы в лечении ОБ. Широко применялась комбинация флутиказона, азитромицина и монтелукаста (ФАМ) или ФАМ-подобные схемы лечения ОБ с

использованием комбинированной ингаляционной терапии (ингаляционные глюкокортикостероиды в качестве монотерапии или в сочетании с длительно действующими бета - агонистами в виде порошковых или аэрозольных ингаляторов, а также длительно-действующие антихолинэргические препараты), а также небулайзерная и пероральная муколитическая терапия. Помимо ингаляционной и муколитической терапии в лечении ОБ описано применение экстракорпорального фотофереза, различных схем иммуносупрессивной терапии, в том числе ингибиторов кальциневрина и мишени рапамицина, системных глюкокортикостероидов и др. Особый акцент сделан на использование нового препарата из группы ингибитора системы янус – киназ (руксолитиниба) в лечении ОБ после алло-ТГСК.

Впервые изложен комплексный терапевтический подход с включением базисная ингаляционной терапии, ранее нашедшей применения в лечении бронхообструктивных заболеваний и системной иммуносупрессивной терапии, используемой в онкогематологии для контроля РТПХ после алло-ТГСК в целом. Проведен подробный анализ эффективности лечения ОБ, используемого в данном исследовании с применением современных функциональных (оценка динамики ОФВ1) и клинических критериев (оценка степени выраженности одышки и толерантности к выполняемой физической нагрузке по шкалам – опросникам mMRC и NIH) на разных этапах наблюдения за группой пациентов с ОБ. Автор приводит сравнительную характеристику эффективности руксолитиниба с другими иммуносупрессивными препаратами.

При анализе выживаемости пациентов с ОБ представлены причины летальных исходов, прослежена вероятная общая выживаемость в течение 3 и 5 лет после алло-ТГСК. Доказан неблагоприятный прогноз, обусловленный прогрессирующим течением ОБ, что ранее обстоятельно было отражено в актуальности темы диссертации и литературном обзоре. Представлен полноценный анализ факторов, определяющих неблагоприятный прогноз и снижение общей выживаемости пациентов с развившимся ОБ.

В заключении, посвященном обсуждению полученных результатов, проведен полный сравнительный анализ результатов собственного исследования с данными других авторов, ранее описанных в мировой литературе, посвященной проблемам коморбидной легочной патологии и ОБ у пациентов с заболеваниями системы крови, получающих алло-ТГСК.

Диссертант смог тщательнейшим образом подвести итоги своей работы и сформулировать выводы, которые полностью соответствуют

поставленным цели и задачам диссертации. Практические рекомендации, приводимые автором, могут быть полноценно использованы в реальной клинической практике пульмонологов, гематологов, терапевтов.

Содержание диссертации в полной мере отражено в автореферате, оформленном в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертации Кулагина Егора Александровича нет, работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, представляет новые данные в решении сложной междисциплинарной клинической проблемы на стыке пульмонологии и гематологии, и заслуживает положительной оценки. В работе выявлены единичные опечатки, которые не умаляют достоинства диссертационного исследования.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на уточняющий вопрос:

1. В работе указано ключевое значение бронхообструктивных нарушений у пациентов с ОБ. В тоже время в диссертации представлены снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ и DLco – чем на Ваш взгляд могут быть обусловлены данные изменения показателей ФВД?

Заключение

Диссертационная работа Кулагина Егора Александровича на тему «Облитерирующий бронхиолит у взрослых больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», выполненная под руководством заведующего кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой, доктора медицинских наук, профессора Трофимова Василия Ивановича и заведующего кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Афанасьева Бориса Владимировича является законченным научно-квалификационным трудом, в котором оценены факторы коморбидной бронхолегочной патологии и нарушений показателей ФВД и их влияние на исходы алло-ТГСК, проведен комплексный анализ частоты развития, вариантов клинического течения, функциональных особенностей, эффективности лечения и прогноза ОБ у пациентов после алло-ТГСК, имеющих важное значение для пульмонологии и гематологии и переливания крови.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенного исследования, диссертационная работа полностью соответствует требованиям, изложенным в пункте 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 01 октября 2018 года № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология, 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент,

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
Главный внештатный специалист-пульмонолог
Министерства здравоохранения Республики Татарстан,
Заслуженный врач Республики Татарстан,
Лауреат Государственной премии по науке и технике
Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор
Визель Александр Андреевич
12 мая 2022 г.



[Handwritten signature]

Подпись *Визель А.А.* профессор
Визель А.А. заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. И.Г. Мустафин
« 12 » 05 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

420012, Приволжский федеральный округ,
Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49
Тел. 8 (987) 296-25-99 E-mail: Alexander.Vizel@kazangmu.ru