

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Лаберко Александры Леонидовны на тему: «Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.2.7 – Иммунология.

Диссертационная работа Лаберко Александры Леонидовны посвящена решению актуальной задачи иммунологии – оптимизации стратегии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей с первичными иммунодефицитами (ПИД).

Выбор оптимальной тактики терапии пациентов с ПИД является сложной задачей, требующей комплексного подхода, как со стороны врачей клинических иммунологов, так и специалистов смежных специальностей. Отдельную сложность представляет определение оптимального времени для проведения ТГСК этим пациентам. Отсутствие единого подхода обусловлено несколькими факторами, в первую очередь, редкостью данной патологии и многообразием проявлений ПИД. Различия клинико-лабораторных проявлений ПИД варьируют не только между отдельными генетическими вариантами заболевания, но и отдельными пациентами с одной генетической формой болезни.

Диссертационное исследование проведено на большой группе пациентов с ПИД, получивших аллогенную ТГСК. Основные этапы работы выполнены в группе, включающей 312 пациентов с ПИД. Учитывая ограниченные данные литературы по особенностям проведения ТГСК у ПИД, данная выборка является внушительной для группы столь редких заболеваний. Важно, что включенные в исследование пациенты представляют довольно обширный круг форм ПИД, что позволило оценить не только эффективность и особенности ТГСК в целом, но и в отдельных группах, и при ряде отдельных заболеваний (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром Вискотта-Олдрича, хроническая гранулематозная болезнь и др.).

Выполненный в работе анализ эффективности ТГСК включает в себя оценку прогноза выживаемости и детальный анализ большого спектра осложнений ТГСК (иммунных, инфекционных, тяжелых токсических). Показано, что как общая выживаемость, так и риск отдельных осложнений существенно не отличается между группами ПИД, за

исключением пациентов с наиболее тяжелой формой ПИД - ТКИН. Также был проведен подробный разбор причин смерти пациентов, которые варьировали между группами и отдельными заболеваниями и, например, у пациентов с ТКИН были преимущественно связаны с инфекциями или ассоциированными с ними воспалительными синдромами.

Отдельным достоинством данной работы является проведенная оценка факторов риска, ассоциированных с ухудшением прогноза ТГСК. Отдельно исследованы факторы, связанные с состоянием пациентов на момент ТГСК, и факторы, связанные с методикой ТГСК. Было показано влияние целого ряда факторов состояния пациентов на исходы ТГСК – старшего возраста, тяжелых нарушений нутритивного статуса, поражения органов, тяжелых инфекций, воспалительных осложнений, злокачественных процессов. Было показано, что неустановленный генетический дефект не влиял на прогноз выживаемости пациентов.

Отдельно подробно исследовано влияние инфекционного статуса пациента до ТГСК (за 100 дней и непосредственно на момент ТГСК), что особенно актуально для пациентов с ПИД в связи с высокой предрасположенностью к инфекционным осложнениям. Было показано, что неконтролируемые инфекции являются фактором, наиболее значительно ухудшающим выживаемость после ТГСК. При этом реактивация отдельных вирусов в крови перед ТГСК и колонизация резистентной бактериальной флоры не играет существенной роли в ухудшении прогноза. Исключением были респираторные вирусы, часто выявляемые у пациентов с ПИД, и особенно ТКИН, в легких, и ЦМВ виремии на момент ТГСК, наличие которых приводило к значимому ухудшению выживаемости пациентов.

Оценка факторов риска позволила доработать индекс коморбидности пациентов, который применяется в практике ТГСК взрослых пациентов. Выполнение многофакторного анализа способствовало оценке вклада отдельных факторов в риск снижения выживаемости после ТГСК. На основании этого к используемым на данный момент факторам индекса коморбидности добавлены наиболее значимые для пациентов с ПИД риски. Применение адаптированного в данной работе индекса в клинической практике может получить широкое распространение в работе специалистов, занимающихся лечением детей с ПИД, особенно врачей аллергологов-иммунологов и гематологов. Результаты анализа по оценке роли факторов методики ТГСК представляют особую ценность для врачей-гематологов, определяющих стратегию проведения трансплантации у пациентов с ПИД.

Отдельной задачей исследования была оценка активности аллогенных ТГСК в России. Важность данного этапа исследования является неоспоримой, поскольку до сегодняшнего момента не проводилось изучения обеспечения пациентов с ПИД данной терапией, а существующие регистры неполностью охватывают информацию о типе лечения, проведенного пациентам. Проведенный анализ активности позволил выполнить оценку дефицита проводимых ТГСК, что может быть использовано при планировании открытия новых стационаров, оказывающих помощь этим больным, или расширения возможностей лечения пациентов в уже имеющихся специализированных клиниках.

Результаты исследования были представлены на большом количестве конференций в области гематологии и клинической иммунологии. По теме диссертации опубликовано 39 статей в научных журналах, широко охватывающих аудиторию детских специалистов гематологов и аллергологов-иммунологов.

Сформулированные автором в диссертационной работе задачи выполнены в полной мере с достижением поставленной цели. Практические рекомендации представлены четко и вытекают из полученных результатов. Достоверность полученных данных основана на тщательном сборе и анализе материала и применении современных методов статистической обработки данных.

Автореферат написан с соблюдением установленных требований. Выявленные в автореферате неточности не существенны и носят технический характер. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Заключение

Автореферат Лаберко Александры Леонидовны «Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей» полностью соответствует п.9, п.10, п.11, п.13, п.14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (со всеми изменениями и дополнениями), а ее автор Лаберко Александра Леонидовна заслуживает присуждения ей искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.2.7 – Иммунология.

Заведующий отделением онкологии и
гематологии с химиотерапией ГБУЗ
ДККБ МЗ Краснодарского края,
главный внештатный специалист
детский гематолог МЗ Краснодарского края,
главный внештатный специалист
детский онколог-гематолог
Южного Федерального Округа МЗ России,
Минздрава России, врач-гематолог, к.м.н.

Лебедев Владимир Вениаминович

24.12.2024г.

Подпись кандидата медицинских наук,
Лебедева Владимира Вениаминовича
Руководитель отдела кадров



Арзуманян Юлия Константиновна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая
клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края.
350007, г. Краснодар, Площадь Победы, 1
Телефон: +7 (861) 290-00-95
Сайт: <https://www.dkkb-krasnodar.ru>
Email: inboxdkkb-kk@mail.ru