

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Барях Елены Александровны на диссертационную работу Лаберко Александры Леонидовны «Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научным специальностям: 3.1.28 – Гематология и переливание крови; 3.2.7 – Иммунология.

Актуальность темы исследования

Первичные иммунодефициты (ПИД) – большая и динамично пополняющаяся группа заболеваний, вовлекающая разнообразные генетически обусловленные дефекты иммунной системы. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является основным методом терапии, направленным на излечение больных с наиболее тяжелыми формами ПИД. Однако, ввиду редкости отдельных нозологических форм ПИД, в настоящее время применение данного метода терапии существенно ограничено отсутствием четких показаний к проведению ТГСК. Также, важно отметить отсутствие практических рекомендаций по проведению ТГСК для данных пациентов. Разработка таких рекомендаций ограничена редкостью данных заболеваний, что осложняет проведение клинических исследований у данных пациентов. Еще одним фактором, существенно ограничивающим разработку таких рекомендаций, является разнообразность проявлений ПИД.

На сегодняшний день имеются ограниченные данные об эффективности аллогенной ТГСК в отдельных группах ПИД. Многоцентровые исследования, объединяющие опыт ТГСК трансплантационных центров по всему миру, описывают эффективность ТГСК при таких ПИД, как тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, хроническая гранулематозная болезнь, гипер IgM синдром и ряд других. Хотя большинство исследований свидетельствуют в пользу улучшения выживаемости пациентов с ПИД, получающих ТГСК в последние годы, чаще такие исследования ограничены числом включенных пациентов. Так, в наиболее крупных исследованиях они насчитывают сотни, а для ряда заболеваний ограничены лишь несколькими десятками пациентов, что часто не позволяет получать статистические обоснованные выводы и формулировать рекомендации по лечению данных пациентов. Другим ограничивающим фактором данных исследований является их ретроспективный характер, когда часть описанных

случаев ТГСК проведена длительное время назад до активного внедрения в практику современных препаратов для контроля основного заболевания до ТГСК, а также проведения подготовки к ТГСК и сопроводительной терапии в околотрансплантационном периоде.

Разнородные данные по выживаемости пациентов с ПИД после ТГСК между отдельными заболеваниями или группами заболеваний, обусловлены и другими причинами. Так, например, при исследовании эффективности ТГСК не всегда учитывается состояние пациентов. Следует отметить, что факторы риска со стороны состояния пациента на исходы ТГСК у детей изучены недостаточно. Критерии риска, применяемые в практике ТГСК взрослых пациентов со злокачественными заболеваниями, имеют ряд ограничений для использования у детей в силу особенностей развития и течения заболеваний взрослого возраста.

Еще одной важной проблемой является доступность данной терапии для пациентов с ПИД в разных странах. Несмотря на созданный в Российской Федерации (РФ) Национальный регистр пациентов с ПИД, охват пациентов данным методом терапии и, как следствие, потребность в данном методе терапии в нашей стране остается неизученной проблемой.

Таким образом, задача данного исследования по изучению эффективности аллогенной ТГСК при отдельных ПИД, оценке трансплантационной активности в РФ и оптимизации данной терапии у детей с данными заболеваниями является актуальной.

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

Впервые в РФ на большой группе пациентов с ПИД проведен подробный анализ эффективности аллогенной ТГСК и выполнена оценка охвата данным методом терапии пациентов с ПИД, включающая анализ дополнительной потребности в данном виде лечения.

Автором были точно сформулированы основная цель и задачи исследования. Сформулированный дизайн исследования с включением двух различных групп пациентов является обоснованным и способствует аккуратному решению отдельно поставленных задач.

Анализ полученных данных был выполнен на высоком методологическом уровне с использованием современных методов статистической обработки данных, включающих как однофакторный, так и многофакторный анализ.

В ходе выполнения диссертационной работы на защиту были вынесены 6 положений, которые демонстрируют ключевые полученные результаты и выводы. Все данные представлены в таблицах и графиках и отражены в тексте диссертации.

Материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на отечественных и зарубежных научно-практических конференциях в области гематологии и, в частности, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, и клинической иммунологии. По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, в том числе 10 работ в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.2.7 – Иммунология.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Лаберко А.Л. впервые в РФ проанализированы результаты аллогенной ТГСК не только в большой группе пациентов с ПИД детского возраста, но и отдельных подгруппах пациентов с отдельными формами заболеваний, наиболее часто имеющих показания к проведению аллогенной ТГСК. Разработанный в ходе исследования индекс коморбидности является уникальным инструментом достоверной оценки рисков, ассоциированных с ТГСК, который позволяет определять прогноз выживаемости пациентов после аллогенной ТГСК. Оценка роли факторов технологии ТГСК позволяет выбрать наиболее оптимальную методики ТГСК для пациентов с учетом их статуса заболевания и вида иммунного дефекта.

Обработка полученных результатов проведена с использованием корректных статистических методов, соответствующих поставленным задачам, что обуславливает достоверность полученных результатов. Число пациентов, включенных в исследование, с учетом редкости данных заболеваний, период наблюдения за выжившими пациентами после ТГСК, превышающий прогнозируемые сроки развития основных осложнений ТГСК у всех пациентов, а также большое число пациентов Национального регистра ПИД, включенных в анализ, подтверждают достоверность полученных результатов.

Полученные в результате диссертационной работы результаты и сформулированные на их основе выводы и практические рекомендации применимы на практике и позволяют внедрить их в практическую работу врачей гематологов и аллергологов-иммунологов при лечении пациентов с ПИД и могут получить широкое распространение в стационарах гематологического и иммунологического профилей, выполняющих в качестве терапии аллогенную ТГСК.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Работа изложена в традиционном формате, оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертация изложена на 283 страницах машинописного текста формата А4 и состоит из введения, 4 глав: введение, материалы и методы, результаты и обсуждение результатов, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Библиографический перечень содержит 16 отечественных и 208 иностранных источников. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 32 рисунками. Во введении последовательно обосновывается актуальность исследования, обозначена степень разработанности темы исследования, указаны цель и задачи исследования, приведены научная новизна и научно-практическая значимость, методология и методы исследования, приведены выносимые на защиту, положения аспекты внедрения результатов работы в практику, обоснована степень достоверности исследования.

Глава первая «Обзор литературы» состоит из 7 разделов. В первом разделе приводится общая характеристика первичных иммунодефицитных состояний, включая подходы к классификации, эпидемиологию, диагностику, основные клинические проявления и опции терапии данных заболеваний. Во втором разделе охарактеризованы особенности течения и подходов к терапии отдельных форм ПИД: тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, синдрома Вискотта-Олдрича, синдрома Ниймеген, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, хронической гранулематозной болезни и тяжелой врожденной нейтропении. В третьем разделе описаны основополагающие принципы методики трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Отдельно охарактеризованы подходы к выбору донора и источнику гемопоэтических стволовых клеток трансплантата, средства профилактики иммунологических осложнений ТГСК, как посредством проведения иммуноаблативной терапии, так и очистки трансплантата от аллореактивных клеток. Также описаны базовые принципы и основные подходы к подготовке пациентов к ТГСК. В четвертом разделе отражены особенности проведения ТГСК непосредственно у пациентов с ПИД, касающиеся как изменения подходов к ТГСК в исторической перспективе, так и особенностей ТГСК при отдельных формах ПИД. В пятом разделе приведены известные факторы риска ТГСК при ПИД, влияющие на прогноз выживаемости при данных заболеваниях. В шестом разделе обсуждены принципы формирования показаний к данному методу терапии при ПИД. В седьмом разделе приведено краткое резюме изложенных выше аспектов ТГСК при ПИД.

Глава вторая «Материалы и методы исследования» представлена семью разделами. Первые три раздела последовательно описывают дизайн исследования, методологию сбора данных и подробную характеристику групп пациентов, включенных в исследование. В последующих двух разделах отдельно охарактеризованы критерии диагностики ПИД и осложнений заболевания, а также применявшиеся у пациентов методики ТГСК. В последующих двух разделах приведены подходы к определению основных понятий исследования, кратко представлены основные методики лабораторных и инструментальных исследований, использованных для диагностики и мониторинга основных осложнений. В последнем разделе подробно описаны методы статистической обработки, использованные для анализа данных.

Глава третья «Результаты исследования» структурирована шестью разделами, в которых последовательно представлены результаты проведенного анализа данных. В первом разделе подробно проанализирована активность аллогенных ТГСК при ПИД в РФ, анализ включает себя характеристику пациентов и проведенных ТГСК, оценку активности центров по проведению ТГСК и доступности данного метода терапии на основании данных Национального регистра ПИД в РФ и трансплантационной активности педиатрических центров РФ, а также выполнена оценка существующего дефицита трансплантационных коек для ПИД. Во втором разделе приводится анализ основных результатов ТГСК в различных группах ПИД. В третьем разделе исследованы факторы риска ТГСК у пациентов с ПИД. На основе анализа факторов риска в следующем разделе выполнен многофакторный анализ факторов риска, что лежало в основе разработки индекса коморбидности для оценки прогноза ТГСК у данных пациентов. В пятом разделе на основе как однофакторного, так и многофакторного анализа оценивается влияние факторов методики ТГСК на результаты ТГСК. В шестом разделе проводится оценка особенностей рисков осложнений ТГСК в отдельных группах ПИД.

Глава четвертая – «Обсуждение» обобщает итоги работы, полученные в ходе исследования, проведена сравнительная оценка с результатами других исследований в данной области.

Сформулированные практические рекомендации носят прикладной характер и могут помочь врачам гематолога и иммунологам в определении показаний к ТГСК у пациентов с ПИД и выборе оптимальной тактике ТГСК у данных пациентов.

Работа оформлена с соблюдением основных требований к научным квалификационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Обнаруженные

недочеты носят технический и стилистический характер, что не умаляет достоинства работы.

Автореферат Лаберко А.Л полностью соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает содержание работы.

Значимость результатов работы для науки и практики

Разработанный в данном исследовании индекс коморбидности может быть использован как при принятии клинических решений о выборе тактике терапии у пациентов с ПИД, с решением вопроса о целесообразности проведения ТГСК и выборе оптимальной методики в условиях большого числа имеющихся сопутствующих заболеваний, а также для учета вклада осложнений заболевания в риски осложнений ТГСК при проведении последующих научных исследований в группах ПИД. Результаты исследования будут учитываться при выборе оптимальной методики ТГСК у пациентов с ПИД.

Также, результаты исследования могут способствовать планированию количества трансплантационных коек и планирования их активности как при открытии новых трансплантационных центров, так и при перераспределении профильной помощи в педиатрических центрах, выполняющих ТГСК.

Заключение

Диссертационная работа Лаберко Александры Леонидовны «Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научным специальностям: 3.1.28 – Гематология и переливание крови; 3.2.7 – Иммунология, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема повышения эффективности терапии пациентов с первичными иммунодефицитами посредством оптимизации подготовки и методики аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Лаберко А.Л соответствует критериям п.9, п.10, п.11 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание

крови; 3.2.7 – Иммунология.

Официальный оппонент:

Заведующая отделением гематологии и химиотерапии;

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52»

Департамента здравоохранения г. Москвы

доктор медицинских наук, профессор

Барях Елена Александровна

Почтовый адрес места работы:

123182, Российская Федерация, г. Москва, ул. Пехотная, д.3

Сайт учреждения: www.52gkb.ru

Телефон: +7 (495) 870-36-07

Подпись доктора медицинских наук, профессора

Барях Елены Александровны заверяю:

Заместитель главного врача по медицинской части

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52»

Департамента здравоохранения г. Москвы,

кандидат медицинских наук

Самсонова Инна Владимировна

« 26 » _____ 12 _____ 20 24 г.



**СВЕДЕНИЯ
об официальном оппоненте**

по защите 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, 3.2.7. – Иммунология

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, по кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки, представляемой в диссертационном совете	Основные работы, опубликованные в рецензируемых журналах за последние 5 лет
1	2	3	4	5	6	7
Барях Елена Александровна	1977 РФ	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующая отделением гематологии и химиотерапии; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»	Доктор медицинских наук 3.1.28. Гематология и переливание крови	Профессор	3.1.28. Гематология и переливание крови	1. Макацария А.Д., Якубова Ф.Э.К., Лазарчук А.В., Сальникова П.В., Мингалимов М.А., Барях Е.А., и др. // Акушерские и перинатальные риски у пациентов с болезнью Виллебранда (лекция). Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 21. № 2. С. 191-202. 2. Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И., Мингалимов М.А., Кардовская С.А., и др. // Персистенция новой коронавирусной инфекции у пациентки с первичной крупноклеточной В-клеточной лимфомой центральной нервной системы с оценкой

		<p>Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), профессор кафедры гематологии; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии</p>			<p>гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2. Онкогематология. – 2024. – Т. 19. – № 2. С. 101-108.</p> <p>3. Мингалимов М.А., Барях Е.А., Кочнева О.Л., Мисюрина Е.Н., Поляков Ю.Ю., Желнова Е.И., и др. // Синоназальная диффузная В-крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы. Онкогематология. – 2024. – Т. 19. – № 2. С. 75-82.</p> <p>4. Чуднова Т.С., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А., Толстых Т.Н., Шимановская Л.Т., Гаглоева Д.Э., и др. // COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами. Онкогематология. – 2024. – Т. 19. – № 3. С. 206-214.</p> <p>5. Толстых Т.Н., Мисюрина Е.Н., Мингалимов М.А., Барях Е.А., Желнова Е.И., Гаглоева Д.Э., и др. // Эффективность лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом по данным московского онкологического регистра в период с 2019 по 2023 г. Онкогематология. – 2024. – Т. 19. – № 3. С. 99-111.</p> <p>6. Мингалимов М.А., Барях Е.А., Поляков Ю.Ю., Мисюрина Е.Н.,</p>
--	--	--	--	--	--

						<p>Желнова Е.И., Яцков К.В., и др.// Лечение диффузной В- крупноклеточной лимфомы в условиях ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы: ретроспективное клиническое исследование, отражающее опыт одного центра, на основе анализа данных из собственного локального регистра. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17. – № 1. С. 11-17.</p>
--	--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.
На обработку персональных данных согласен.

Заведующая отделением гематологии и химиотерапии;
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52»
Департамента здравоохранения г. Москвы
доктор медицинских наук, профессор

Барях Елена Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Барях Елены Александровны заверяю:

Заместитель главного врача по медицинской части
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
кандидат медицинских наук



Самсонова Инна Владимировна

«26» 12 2024 г.