

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Ильиной Натальи Ивановны

на диссертационную работу Лаберко Александры Леонидовны

«Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей»

на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям

«3.1.28. Гематология и переливание крови»; «3.2.7. Иммунология»

Актуальность темы диссертации

Диссертация посвящена актуальной проблеме детской гематологии и иммунологии – оптимизации важного метода терапии пациентов с первичными иммунодефицитами – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Первичные иммунодефициты (или врожденные ошибки/дефекты иммунитета) – это генетически обусловленные дефекты иммунной системы, в результате которых отмечается нарушение контроля инфекционных, воспалительных или злокачественных процессов в организме, что нередко приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений. Современные методы терапии данных заболеваний включают профилактику инфекций путем использования противомикробных препаратов, коррекцию дефицита антителообразования посредством применения препаратов иммуноглобулина, применение стимуляторов факторов гемопоэза для контроля цитопенических осложнений, иммуносупрессивных препаратов, включая большую группу генно-инженерных препаратов и малых молекул, для контроля аутоиммунных и воспалительных осложнений и ряд других. Однако, несмотря на все усилия по контролю заболевания, нередко его осложнения могут носить неконтролируемый характер, что неминуемо приводит к гибели пациентов. Аллогенная ТГСК – метод, направленный на радикальную коррекцию врожденного дефекта иммунитета, в основе которого лежит замещение дефектного гемо- и иммунопоэза реципиента здоровым донорским.

ПИД – это большая группа заболеваний, которая на сегодняшний момент насчитывает свыше 500 нозологических форм. Хотя на сегодня частота встречаемости данных заболеваний определена как 1:10,000, отдельные формы ПИД встречаются куда реже, вплоть до 1:1,000,000 или единичных описаний пациентов. Проявления данных заболеваний могут быть крайне вариабельны, от истинного дефицита факторов, реализуемого в предрасположенности к тяжелым инфекции, до нарушения регуляции иммунных механизмов контроля воспаления или аутоагрессии, что реализуется в аутовоспалении и аутоиммунных осложнениях. На основании доминирующего фактора патогенеза ПИД международной группы экспертов выделяет 10 основных групп ПИД.

Хотя метод аллогенной ТГСК используется в клинической практике для лечения ПИД не одно десятилетие, в настоящее время продолжены усилия по усовершенствованию подхода к данной методике. Современные методики ТГСК позволили добиться прорыва в результатах ТГСК за счет улучшения выживаемости пациентов и минимизации рисков тяжелых инвалидизирующих осложнений, в первую очередь, реакции «трансплантат против хозяина». Это привело к существенному расширению показаний к проведению ТГСК при данных заболеваниях. Однако ввиду редкости отдельных форм ПИД, отработка новых методик ТГСК при данных заболеваниях затруднительна и чаще требует объединения усилий нескольких клиник. Другой важной особенностью ПИД, и особенно наиболее тяжелых форм, является дебют в раннем возрасте. Таким образом, аллогенная ТГСК при ПИД проводится преимущественно в детском возрасте, что так же обуславливает трудности в исследовании ряда новых методов терапии.

Несвоевременная постановка диагноза ПИД или позднее определение показаний к проведению ТГСК нередко влекут за собой отсутствие возможности полного контроля заболевания в момент выполнения ТГСК. Безусловно, наличие неконтролируемых воспалительных или опухолевых процессов ухудшают прогноз ТГСК за счет токсичности самого метода терапии, риск которой повышается в условиях имеющегося воспаления. При этом, оценка этого риска

затруднена в связи с недостаточной изученностью предрасполагающих факторов к развитию осложнений ТГСК у детей с ПИД.

Отдельной проблемой клинической иммунологии является отсутствие точных данных по заболеваемости отдельными формами ПИД ввиду их гиподиагностики и отсутствия единых инструментов регистрации данных. На сегодня в РФ эта проблема во многом решена консолидированными усилиями экспертов в области иммунологии по созданию Национального регистра ПИД. Однако работа регистра в первую очередь направлена на регистрацию данных об особенностях заболевания и в меньшей степени – на детали их терапии. В связи с этим пополнение регистра данными о методах терапии ПИД, особенно радикально излечивающих заболевание, имеет крайне важную роль.

Таким образом, задачи данного исследования по изучению эффективности ТГСК при отдельных формах ПИД, разработке инструмента для прогноза факторов риска ТГСК, а также по оценке потребности в данной терапии для ПИД в РФ являются крайне актуальными.

Соответствие темы диссертации указанным научным специальностям

Тема диссертации полностью соответствует научным специальностям «3.1.28. Гематология и переливание крови» (направления исследований в соответствии с паспортом научной специальности: 3. «Исследования по изучению этиопатогенетических механизмов становления и развития наследственных и приобретенных болезней системы крови...», 4. «Диагностика и изучение клинического течения наследственных и приобретенных болезней системы крови...»; 8. «Трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток при наследственных и приобретенных заболеваниях системы крови и иммунной системы...») и «3.2.7. Иммунология» (направления исследований в соответствии с паспортом научной специальности: 5. «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний»; 6. «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и

профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов».

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

Для достижения поставленной цели и задач диссертантом была сформирована база данных и проведена большая работа по анализу аспектов проведения аллогенной ТГСК у пациентов с ПИД. Используются две достаточно большие группы исследования, особенно с учетом редкости данных состояний. Первая группа включала 454 пациента, получивших ТГСК во всех гематологических стационарах в РФ, на основании анализа которых изучена потребность пациентов с ПИД в РФ. Вторая группа включала 312 пациентов, получивших ТГСК в одной клинике – ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, которая на сегодняшний день имеет наибольшую активность по трансплантации у пациентов с данными заболеваниями. Эта группа использована для оценки эффективности и особенностей ТГСК в отдельных группах ПИД и изучению факторов риска ТГСК при ПИД. Стоит отдельно отметить обширный спектр отдельных нозологических групп ПИД в данной группе, что позволило провести оценку эффективности ТГСК не только у пациентов с ПИД в целом, но и при отдельных заболеваниях: тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН), синдроме Вискотта-Олдрича, синдроме Ниймеген, гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, хронической гранулематозной болезни и тяжелой врожденной нейтропении. Значительный объем выборки позволил выполнить не только однофакторный, но и многофакторный анализ данных.

Впервые в РФ в 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 этом виде лечения. Использование корректных методов статистической обработки позволило подтвердить достоверность полученных

данных. Выводы, сделанные в диссертационной работе, логичны и в полной мере обоснованы результатами исследований. Положения, выносимые на защиту, четко сформулированы и обоснованы.

Автором было убедительно доказано влияние основного заболевания и факторов, ассоциированных с состоянием пациента на момент ТГСК (осложнений заболевания, сопутствующих проблем, возраста), на результаты аллогенной ТГСК при ПИД. В ходе работы разработан практический инструмент для прогноза выживаемости пациентов после ТГСК на основании оценки имеющихся факторов заболевания пациента. Показано отсутствие влияния большинства факторов методики ТГСК, за исключением проведения обработки трансплантата посредством TCRab/CD19 деплеции. Показан дефицит гематологических коек для проведения ТГСК пациентам с ПИД в РФ. Все это позволило сформулировать практические рекомендации, логично вытекающие из полученных результатов. Также анализ, выполненный в группе пациентов с наиболее тяжелой формой ПИД – ТКИН, позволил сформулировать рекомендации об обоснованности внедрения неонатального скрининга на данное заболевание для раннего направления данных пациентов на аллогенную ТГСК.

По результатам диссертационной работы опубликовано 39 печатных работ в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, в том числе 10 статей в отечественных научных журналах, входящих в перечень ВАК, а также 18 статей в высокорейтинговых зарубежных журналах. Публикации соответствуют специальностям «3.1.28. Гематология и переливание крови» и «3.2.7 Иммунология».

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность диссертационной работы Лаберко А.Л обусловлена значительной выборкой пациентов, тщательным анализом данных, использованием современных методов статистического анализа.

Впервые в РФ выполнен подробный анализ активности аллогенных ТГСК при ПИД, проанализирована достаточность данного метода терапии, что позволило выявить нехватку мощностей стационаров гематологического профиля для проведения аллогенной ТГСК для пациентов с ПИД на уровне страны.

В работе впервые была продемонстрирована эффективность аллогенной ТГСК в отдельных группах ПИД. Показано влияние отдельных осложнений заболевания и сопутствующих проблем на выживаемость после ТГСК. Полученные данные анализа позволили оптимизировать индекс коморбидности для прогноза выживаемости после ТГСК, что впервые сделано для пациентов с ПИД и может быть активно применено в клинической практике.

Впервые проведен обширный анализ недавно внедренных в практику методик ТГСК, в частности кондиционирования на основе треоосульфана, обработки трансплантата с использованием TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплеции. Сформулированы подходы к выбору методики ТГСК, а также особенности ведения пациентов с ПИД после ТГСК.

Таким образом, убедительные результаты, полученные в работе, являются новыми научными знаниями и перспективными разработками в лечении пациентов с ПИД с помощью аллогенной ТГСК.

Содержание диссертации и общая характеристика работы

Диссертационная работа Лаберко А.Л. написана по традиционному плану, изложена на 283 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 36 таблицами и 32 рисунками, состоит из введения, 4 глав, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Перечень литературы представлен 16 отечественными и 208 иностранными источниками.

Во «Введении» автором обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и научно-практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

«Обзор литературы» написан в соответствии с задачами исследования. В нем изложены основные аспекты диагностики, проявлений и лечения ПИД в

современной практике, особенности отдельных форм ПИД, принципы и подходы к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Отдельно описаны особенности проведения ТГСК, факторы риска ТГСК и подходы к определению показаний к ТГСК при ПИД.

В главе «Материалы и методы исследования» представлено описание дизайна исследования, методологии сбора данных, характеристики групп пациентов, включенных в исследование, основных характеристик исследования. Приводятся критерии диагностики ПИД и осложнений заболевания, детали подходов к ТГСК у пациентов. Описаны методы проведения основных лабораторных и инструментальных исследований и методы статистического анализа данных.

В главе «Результаты исследования» представлены результаты анализа собственных данных. В первом разделе выполнена оценка активности аллогенных ТГСК, выполненных в 5 клиниках РФ, у пациентов с ПИД. Приводится характеристика пациентов, получивших ТГСК, и особенностей выполненных им ТГСК. Оценка доступности данного метода терапии включает анализ данных Национального регистра ПИД в РФ, сопоставление данных собственного исследования с данными крупных международных регистров ПИД и ТГСК, а также анализ количества пациентов, ожидающих проведения ТГСК в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В следующих разделах приводится детальная оценка эффективности ТГСК при ПИД в целом и в отдельных группах пациентов. Приводится подробный анализ факторов риска ТГСК, на основании которого выполнена последовательная разработка инструмента для оценки прогноза ТГСК. Выполнена оценка влияния факторов методики проведения ТГСК на результаты ТГСК.

В главе «Обсуждение» детально проанализированы полученные результаты и проведено сравнение с описанными в литературе результатами исследований. Отдельно обсуждены ограничения исследования, которые отражают критический взгляд автора на результаты работы и очерчивают круг вопросов для проведения дальнейших исследований в данной области.

Выводы обоснованы результатами исследования и согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Практические рекомендации соответствуют полученным в исследовании результатам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Проведенное исследование имеет большую научную и практическую значимость. Полученные данные могут быть использованы в практической работе врачами клиническими иммунологами и гематологами, занимающимися аллогенной ТГСК. Одним из достоинств работы является раздел дискуссии с авторской оценкой ограничений данного исследования.

Даны рекомендации по определению показаний к проведению ТГСК и подготовке пациентов к ТГСК, что может быть применимо врачами-иммунологами и гематологами на практике. Принятию решения о целесообразности проведения ТГСК может способствовать использование разработанного инструмента для оценки риска посттрансплантационной смертности – индекса коморбидности. Использование данного индекса врачами-гематологами может способствовать выбору оптимальной методики ТГСК у пациентов с ПИД, а также может использоваться для учета вклада осложнений заболевания в риски осложнений ТГСК при проведении последующих научных исследований в группах ПИД.

Отдельно стоит отметить, что полученные в работе данные могут быть использованы при планировании организации помощи пациентам с ПИД в клиниках как Федерального, так и регионального уровня. В частности, обоснована необходимость для расширения коечного фонда отделений ТГСК гематологических стационаров. Работа подчеркивает важность работы отделений ТГСК в клиниках в тесном сопряжении с отделениями клинической иммунологии. Таким образом, расширение коечного фонда может быть выполнено как за счет открытия новых центров, так и возможного перераспределения имеющейся активности между стационарами. Также

результаты работы обосновывают необходимость внедрения повсеместного неонатального скрининга на ТКИН.

Результаты данной работы могут быть использованы и при планировании и проведении дальнейших научных исследований в данной области.

Заключение

Диссертационная работа Лаберко Александры Леонидовны «Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «3.1.28. Гематология и переливание крови»; «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области гематологии и иммунологии: решены актуальные научные проблемы лечения пациентов с первичными иммунодефицитами с использованием аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – охарактеризованы выживаемость, риск осложнений и смертность при различных видах ПИД у детей; выявлены факторы, ассоциированные со снижением выживаемости пациентов с ПИД после ТГСК; усовершенствовано прогнозирование выживаемости после ТГСК с применением скорректированного индекса коморбидности; показано достоверное увеличение выживаемости пациентов после ТГСК при проведении TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплеции трансплантата; установлена связь особенностей различных ПИД и риска осложнений после ТГСК; сформулированы практические рекомендации по определению показаний к ТГСК и подготовке пациентов к ее проведению.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от

29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям «3.1.28. Гематология и переливание крови»; «3.2.7. Иммунология».

Официальный оппонент

заместитель директора – главный врач

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства

доктор медицинских наук, профессор

Ильина Наталья Ивановна

«28» декабря 2024 г.

Почтовый адрес места работы:

115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24

Сайт учреждения: ncii.ru

Телефон: +7 (499) 311-67-78

Подпись доктора медицинских наук, профессора

Ильиной Натальи Ивановны заверяю:

Ученый секретарь

«28» декабря 2024 г.



А.А. Власов



**СВЕДЕНИЯ
об официальном оппоненте**

по защите диссертационной работы Лаберко Александры Леонидовны «Оптимизация технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах у детей» 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 отрасли науки, представляемой в диссертационном совете	Основные работы, опубликованные в рецензируемых журналах за последние 5 лет
1	2	3	4	5	6	7
Ильина Наталья Ивановна	1950, РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, заместитель директора по лечебной работе	Доктор медицинских наук; «14.00.36. Аллергология и иммунология»	Профессор (по кафедре)	«3.2.7. Иммунология» (медицинские науки)	<p>1. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A., Balashov D.N., Deordieva E.A., Shvets O.A., Deripapa E.V., Abramova I.N., Kutlyanceva A.Y., Moiseeva A.A., Khoreva A.L., Nesterenko Z., Voronin K.A., Gurkina M.V., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A., Shcherbina A.Y., Kondratenko I.V., Bologov A.A., Pashenko O.E. et al. Primary immunodeficiencies in Russia: data from the national registry. <i>Frontiers in Immunology</i>. 2020. T. 11. С. 1491.</p> <p>2. Ильина Н.И., Кондратенко И.В., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Манто И.А., Назарова Е.В., Фомина Д.С., Хайтов М.Р., Щербина А.Ю. Вакцинация пациентов с первичным</p>

					<p>иммунодефицитом и наследственным ангиотёком против COVID-19: позиционный документ Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов и Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов. Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18. № 3. С. 98-104.</p> <p>3. Abolhassani H., Avcin T., Bahceciler N., Balashov D., Bata Z., Bataneant M., Belevtsev M., Bernatowska E., Bidló Ju., Blazsó P., Boisson B., Bolkov M., Bondarenko A., Boyarchuk O., Bundschu A., Casanova J.L., Chernishova L., Ciznar P., Csürke I., Erdős M. et al. Care of patients with inborn errors of immunity in thirty J project countries between 2004 and 2021. <i>Frontiers in Immunology</i>. 2022. Т. 13.</p> <p>4. Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И., Шиловский И.П., Дворников А.С., Хаитов М.Р. Влияние иммунобиологической терапии на течение полипозного риносинусита в сочетании с тяжелой бронхиальной астмой. <i>Пульмонология</i>. 2023. Т. 33. № 5. С. 600-610.</p> <p>5. Феденко Е.С., Елисютина О.Г., Ильина Н.И. Роль тирозинкиназы Брутона в патогенезе хронической спонтанной крапивницы и</p>
--	--	--	--	--	--

						перспективы применения новых лекарственных препаратов. Российский аллергологический журнал. 2024. Т. 21. № 2. С. 265-282.
--	--	--	--	--	--	---

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

Заместитель директор федерального государственного бюджетного учреждения
 «Государственный научный центр «Институт иммунологии»
 Федерального медико-биологического агентства
 по лечебной работе
 доктор медицинских наук, профессор

Ильина Наталья Ивановна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ильиной Натальи Ивановны заверяю:

Ученый секретарь

Власов А.А.

«23» декабря 2024 г.

