

“УТВЕРЖДАЮ”

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России
Д.М.Н. Паровичникова Е.Н.



“*декабрь*” 20*24* г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Лаберко Александры Леонидовны на тему «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 диссертационной работы

Диссертационная работа Лаберко А.Л. посвящена одной из актуальных проблем в современной гематологии и иммунологии – оптимизации трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при первичных иммунодефицитах (ПИД) у детей в Российской Федерации (РФ).

Врожденные заболевания иммунной системы, объединяемые в группу ПИД являются одним из показаний к проведению аллогенной ТГСК. Важно заметить, что если раньше ТГСК выполнялась только при абсолютно фатальных формах ПИД, такие как тяжелая комбинированная иммунная недостаточность или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, то в последние десятилетия показания к проведению ТГСК значительно расширили за счет других форм ПИД. Улучшение общей и бессобытийной выживаемости после ТГСК при данных заболеваниях за последние годы послужило расширению круга показаний к ТГСК при ПИД. Можно отметить, что сегодня данная терапия у пациентов с ПИД направлена не только на сохранение жизни, но и на улучшение ее качества, поскольку направлена на предотвращение не только

жизнеугрожающих, но и длительных хронических заболеваний воспалительной природы. Тем не менее, в силу редкости ПИД в целом, и в особенности отдельных форм заболеваний данной группы, на сегодняшний день не имеется четких показаний к проведению аллогенной ТГСК и рекомендаций по выбору оптимального метода терапии для данных больных.

Проблема выбора методики терапии обусловлена в том числе и активным внедрением в клиническую практику новых методов ТГСК. Так, в последние десятилетия отмечается тенденция к изменению подходов к практике подготовки пациентов к ТГСК. Современные режимы кондиционирования включают препараты с более низким профилем токсичности и использование канонических химиотерапевтических препаратов в сниженных дозах, что позволяет проводить аллогенные ТГСК более безопасно для пациентов, и в конечном итоге приводит к снижению количества осложнений ТГСК и посттрансплантационной летальности. При этом, неминуемым последствием снижения интенсивности режимов подготовки к ТГСК является повышение риска несостоятельности трансплантата, проявляющееся как высоким риском первичного неприживания трансплантата, так и отторжений, и дисфункций трансплантата на более поздних сроках после ТГСК.

Другим важным аспектом изменений подходов к проведению ТГСК является активное внедрение в практику методов профилактики иммунных осложнений ТГСК, в первую очередь, реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), как на уровне манипуляций с трансплантатом до трансфузии пациенту, так посредством проводимой иммуносупрессивной терапии на этапе кондиционирования или после ТГСК. Методики манипуляций с трансплантатом в современной практике основываются на иммуномагнитной сепарации клеток, которая способствует удалению из трансплантата аллореактивных лимфоцитов. Методы же лекарственной иммуносупрессии включают использование серотерапевтических агентов, посттрансплантационного циклофосфида, наряду с длительной посттрансплантационной профилактикой различными иммуносупрессивными агентами. Новые возможности применения данных методов ставят новые вопросы по эффективности и безопасности у пациентов детского возраста.

Широкое внедрение в практику разнообразных методик профилактики приводит к снижению рисков РТПХ и более активному использованию HLA-несовместимых доноров, в первую очередь гаплоидентичных родственников пациента. По данным крупнейшего международного регистра Европейской ассоциации трансплантации костного мозга (ЕВМТ) за последние годы отмечается устойчивая тенденция к повышению доли ТГСК от гаплоидентичных доноров для всех групп пациентов. Отработка новых методик ТГСК у пациентов с ПИД является сложной задачей, в связи с редкостью данных заболеваний, в связи с чем на сегодняшний день имеются ограниченные данные эффективности таких методик у данных пациентов.

Отдельной проблемой организации помощи при ПИД является отсутствие централизованной логистики маршрутизации данных больных в РФ. В связи со сложностями диагностики и терапии пациентов с ПИД в условиях их редкости и отсутствия клинических рекомендаций для большинства заболеваний, помощь таким больным, и в особенности при наиболее тяжелых формах, традиционно осуществляется в Федеральных центрах, имеющих специализированные отделения клинической иммунологии. Работа таких подразделений проходит в тесном контакте с отделениями трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако, на сегодняшний день не имеется четкого представления о достаточности данного метода терапии для пациентов с ПИД в РФ.

Таким образом, диссертационная работа Лаберко А.Л. посвящена важной проблеме детской гематологии и иммунологии оптимизации ТГСК при ПИД, а выводы, полученные в ходе работы, позволят улучшить результаты терапии данных пациентов.

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

Автором показано, что в настоящее время в РФ отмечается дефицит трансплантационных коек для пациентов с ПИД, что требует увеличения коечного фонда отделений ТГСК.

В настоящем исследовании автором впервые в РФ на большой группе пациентов с ПИД выполнена оценка эффективности алло-ТГСК. Впервые в РФ проанализирована

эффективность ТГСК на основании показателей выживаемости, риска развития посттрансплантационных осложнений и структуры причин смертности как при ПИД в целом, так и в отдельных группах ПИД, при которых преимущественно формулируются показания к ТГСК.

Впервые изучены факторы риска снижения выживаемости у детей с ПИД, которые включают в себя возраст на момент проведения трансплантации, наличие неконтролируемых на момент ТГСК осложнений заболевания, а также сопутствующих проблем и статуса питания.

Впервые в РФ проведена оценка роли таких факторов методики ТГСК, как тип донора, вид трансплантата, режимы кондиционирования и иммуносупрессивной терапии на вероятность выживаемости и риск развития посттрансплантационных осложнений у пациентов с ПИД после ТГСК.

Особо следует отметить, что по результатам работы разработан индекс коморбидности, который может быть использован для оценки риска посттрансплантационной летальности у пациентов с ПИД, получающих ТГСК.

Достоверность полученных результатов была обеспечена использованием в качестве источника данных крупнейшего в стране учреждения по оказанию помощи пациентам с ПИД – ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России», а также привлечением данных всех трансплантационных центров, выполняющих ТГСК детям с незлокачественными заболеваниями в РФ и Национального регистра ПИД для анализа охвата ТГСК пациентов с ПИД на уровне страны. Таким образом, была создана репрезентативная выборка для статистической обработки данных по анализу эффективности и факторов риска ТГСК, и представлена наиболее полная картина о количестве ТГСК, проводимых для данной группы больных в РФ. В работе были подробно описаны методы диагностики и методики ТГСК у пациентов с ПИД, представлено большое количество иллюстративного материала (таблиц и рисунков). Выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Результаты работы внедрены в практику 2 крупных центров, оказывающих помощь по данному направлению: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России» и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы».

Соответствие содержания диссертации паспорту специальностей

Диссертационная работа Лаберко А.Л соответствует шифрам научных специальностей 3.1.28 – гематология и переливание крови (пунктам паспорта специальности 8, 13, 14); 3.2.7 – иммунология (пунктам паспорта специальности 6, 7) и имеет непосредственную связь с одним из направлений клинической иммунологии – улучшением качества лечения пациентов с первичными иммунодефицитами.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость полученных результатов основана на всестороннем анализе большого объема клинического материала. На основе полученных результатов и выполненного анализа данных автором сформулированы практические рекомендации. В условиях отсутствия клинических рекомендаций для лечения большинства ПИД и также проведения аллогенной ТГСК при ПИД, сформулированные в работе практические рекомендации могут быть использованы врачами иммунологами и гематологами, осуществляющими помощь данным пациентам.

В ходе работы оценены основные факторы риска для аллогенной ТГСК у пациентов с ПИД, определены оптимальный возраст и соматический статус пациента для проведения аллогенной ТГСК.

По результатам работы автором разработан практический инструмент для оценки риска летальности после ТГСК, учитывающий такие параметры состояния пациента на момент проведения трансплантации как возраст, наличие неконтролируемой инфекции, аутоиммунных и воспалительных осложнений, злокачественных новообразований, наличие недостаточности органов и нарушение питания.

На основании данных, полученных в ходе исследования, рекомендована стратегия выбора метода проведения ТГСК в зависимости от нозологической формы ПИД и наличия осложнений заболевания на момент ТГСК.

Даны рекомендации по наблюдению за пациентами с ПИД после ТГСК, включающими тактику мониторинга вирусных инфекций, профилактики инфекции и ассоциированного с ней воспалительного синдрома при инфицировании вакцино-ассоциированными микобактериями бовис.

Данные, полученные в ходе работы, указывают на дефицит трансплантационных коек для пациентов с ПИД с РФ и могут быть использованы при планировании организации помощи данным пациентам как на уровне Федеральных центров, так и в отдельных регионах страны.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором результаты могут быть применимы в практическом здравоохранении в специализированных лечебных учреждениях гематологического и иммунологического профиля, оказывающих помощь пациентам детского возраста, а также в исследовательской работе, в учебном процессе в медицинских институтах, институтах последипломного профессионального образования врачей.

Внедрение результатов и выводов диссертационной работы Лаберко А.Л в практическое здравоохранение позволит оптимизировать процедуру проведения аллогенных ТГСК у пациентов с ПИД с точки зрения выбора оптимальной подготовки в зависимости от типа иммунологического дефекта и имеющихся у пациентов осложнений основного заболевания, что потенциально может улучшить выживаемость пациентов. Кроме того, непосредственную практическую значимость имеет результат анализа имеющегося дефицита трансплантационных коек, что может быть учтано при организации работы детских стационаров гематологического профиля в РФ.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Лаберко А.Л написана в традиционном стиле и состоит из следующих разделов: введение (включающее актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи, научную новизну, научно-практическую значимость, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы в практику, степень достоверности и апробацию работы), главы, содержащие обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, а также списки сокращений, литературы и иллюстративного материала. Объем работы составляет 283 страницы машинописного текста. Работа

проиллюстрирована 36 таблицами и 32 рисунками. Список литературы включает 224 источника, в том числе 16 отечественных и 208 зарубежных. Диссертационная работа демонстрирует владение автором современными данными литературы по рассматриваемой теме.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, представлена степень ее разработанности, четко сформулированы цель и задачи работы, научная новизна и практическое значение проведенного исследования.

Обзор литературы написан подробно, включает данные о современном представлении о первичных иммунодефицитных состояниях, включая особенности отдельных заболеваний, при которых наиболее часто в качестве лечения проводится аллогенная ТГСК. Автором описаны основные принципы методики и биологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и основные факторы риска, ухудшающие результаты данного лечения. Отдельно описаны особенности проведения ТГСК при ПИД в исторической перспективе и с учетом современных возможностей и особенности ТГСК при отдельных формах ПИД.

В главе, посвященной материалом и методам, автор представляет характеристику двух групп больных, включенных в исследование. Автором подробно описываются подходы к определениям основных понятий и критериев осложнений заболевания и ТГСК, охарактеризованы использованные методы исследования и методы статистического анализа данных.

В главе, посвященной результатам, автор представляет данные собственного исследования.

В главе, посвященной обсуждению результатов, обобщены итоги работы и проведена сравнительная оценка с результатами других исследований в данной области.

Сформулированные выводы отражают ключевые результаты проведенного исследования.

Диссертация и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой объемное, целостное научное исследование.

Статистическая обработка данных проведена с использованием современных статистических методов и программ.

Работа оформлена с соблюдением основных требований к научным квалификационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Принципиальных замечаний по написанию диссертации и автореферата нет.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает безусловной положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы. Выявленные недочеты имеют технический характер и не умаляют ценности выполненной работы. Принципиальных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лаберко Александры Леонидовны на тему «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 научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема оптимизации аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитами.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Лаберко А.Л. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №355, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024 (с изменениями и дополнениями) в редакции от 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени доктора медицинских наук и рекомендуется к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови; 3.2.7 – иммунология, а ее автор, Лаберко Александра Леонидовна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсужден и одобрен на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 10 от 24 декабря 2024 г.

Ведущий научный сотрудник сектора научных исследований гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, доктор медицинских наук, профессор Михайлова Елена Алексеевна



Заведующий лабораторией тканевого типирования, доктор биологических наук Хамаганова Екатерина Георгиевна



Подпись д.м.н., профессора Михайловой Е.А. и д.б.н. Хамагановой Е.Г. заверяю, Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук Джулакян У.Л.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4

Тел +7 (495) 616-13-31

E-mail: director@blood.ru

В диссертационный совет Д 21.1.025.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации 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.

Полное и сокращенное название ведущей организации	Полное наименование: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
Фамилия, имя, отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук
Фамилия, имя, отчество утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасли науки, ученая степень, учёное звание руководителя ведущей организации	Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук (3.1.28. – гематология и переливание крови), генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
Фамилия, имя, отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Михайлова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, доктор медицинских наук, 3.1.28. – гематология и переливание крови, ведущий научный сотрудник сектора Хамаганова Екатерина Георгиевна, доктор биологических наук, 3.1.28. – гематология и переливание крови; 3.2.7. – иммунология, заведующий лабораторией тканевого типирования
Фамилия, имя, отчество Ученая степень, ученое звание Ученого секретаря ведущей организации	Джулакян Унан Леонович, кандидат медицинских наук
Научные публикации работников мед. организации по теме диссертации в	1. Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Кузьминова Е.П., Абдрахимова А.Р., Леонов Е.А., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н. // Оптимальное мультилокусное HLA-типирование у потенциальных доноров аллогенных

рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – № 4. – С. 399-406.</p> <p>2. Лазарева О.В., Малолетка Е.С., Паровичникова Е.Н. // Структурные изменения в системе организации медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови в период пандемии COVID-19. Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – № 3S. – С. 268-269.</p> <p>3. Малолетка Е.С., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н. // Эталонная модель организации медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови. Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – № 3S. – С. 272-273.</p> <p>4. Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Козлов Р.С., Кулагин А.Д., Харит С.М., Ковтун О.П., Костинов М.П., Горелов А.В., Полибин Р.В., Рудакова А.В., Сидоренко С.В., Федосеенко М.В., Чуланов В.П., Фидарова З.Т., Дмитриев А.С. // Резолюция независимого экспертного совета союза экспертов в сфере иммунопрофилактики. Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 4. – № 3. – С. 103-108.</p> <p>5. Омарова Ф.А.К., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. // Главный комплекс гистосовместимости: история открытия, эволюция, строение, значение при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Трансплантология. – 2023. – Т. 15. – № 2. – С. 251-265.</p> <p>6. Мангасарова Я.К., Моисеева Т.Н., Марголин О.В., Горенкова Л.Г., Нестерова Е.С., Бабаева Ф.Э., Багова М.О., Фастова Е.А., Абдурашидова Р.Р., Аль-Ради Л.С., Дорохина Е.И., Володичева Е.М., Лапин В.А., Самойлова О.С., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Звонков Е.Е. // Nivo-BeGEV как подготовка к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – № 3. – С. 280-286.</p> <p>7. Мовсисян Г.Б., Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Щербина А.Ю., Сметанина Н.С., Савостьянов К.В., Пак Л.А., Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Пономарев Р.В., Лукина Е.А. // Редкое наблюдение реакции гиперчувствительности на препараты для ферментной заместительной терапии у ребенка с болезнью Гоше 3-го типа. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 2. – С. 113-121.</p> <p>8. Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Туполева Т.А., Савченко В.Г. // Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения. Трансплантология. – 2022. – Т. 14. – № 2. – С. 210-225.</p> <p>9. Мангасарова Я.К., Давыдова Ю.О., Тихомиров Д.С., Марголин О.В., Горенкова Л.Г., Нестерова Е.С., Бабаева Ф.Э., Мисюрина А.Е., Багова М.О., Фастова Е.А.,</p>
---	---

	<p>Магомедова А.У., Гальцева И.В., Туполева Т.А., Кравченко С.К. // Реактивация герпесвирусов у пациентов с лимфомами во время и после выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022. – Т. 15. – № 3. – С. 289-297.</p> <p>10. Дубняк Д.С., Рисинская Н.В., Дроков М.Ю., Судариков А.Б. Трансплантология. // Мониторинг химеризма после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. – 2022. – Т. 14. – № 4. – С. 488-499.</p> <p>11. Масликова У.В., Хамаганова Е.Г., Дроков М.Ю., Урыбин И.Ю., Михальцова Е.Д., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.// Вероятность развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от генотипа киллерного иммуноглобулиноподобного рецептора реципиента. Трансплантология. – 2023. – Т. 15. – № 1. – С. 23-33.</p>
Индекс	125167
Объект	ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России
Город	Москва
Улица	Новый Зыковский проезд
Дом	4
Телефон	+7(495)614-90-42
Электронная почта	director@blood.ru
Web-сайт	https://blood.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

«23» декабря 2024



Handwritten signature in blue ink.

Джулакян У.Л.