

ОТЗЫВ

официального оппонента — доктора медицинских наук, заведующего отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России **Трахтмана Павла Евгеньевича** на диссертацию **Дмитровой Анны Александровны** «Цитомегаловирусная инфекция и факторы, влияющие на ЦМВ-специфичный Т-клеточный иммунитет у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертации

Вирусные инфекции являются одними из наиболее часто встречаемых осложнений у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) является одной из лидирующих причин осложнений и смертности после алло-ТГСК, особенно в первые 100 дней после трансплантации. ЦМВ-инфекция может диагностироваться как основании выделения ДНК цитомегаловируса в любой биологической жидкости реципиента, так и путем выделения ЦМВ из ткани органа, когда диагностируют ЦМВ-болезнь. Кроме клинических симптомов ЦМВ-инфекция, как и опосредованная с ней противовирусная терапия, может так же косвенно влиять на трансплантат реципиента, приводя к цитопении после алло-ТГСК и развитию несостоятельности трансплантата.

Научная работа Дмитровой А.А. посвящена изучению вероятности развития ЦМВ-инфекции и факторов, влияющих на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

В публикациях из России не представлена характеристика влияния таких трансплантационных факторов как диагноз, пол донора / реципиента, варианта молекулы HLA, серологического статуса, режима предтрансплантационного кондиционирования, режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вида и источника

трансплантата, дебюта острой РТПХ на частоту развития ЦМВ-инфекции у гематологических пациентов после трансплантации. Впервые проведена оценка эффективности применения адоптивной терапии на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у взрослых пациентов после трансплантации.

По этой причине исследование взаимосвязи динамики реконституции ЦМВ-специфичного иммунитета и вероятности развития ЦМВ-инфекции на основании анализа различных трансплантационных факторов у пациентов с заболеваниями системы крови является крайне актуальной задачей, решение которой приведет к снижению летальности и частоты возникновения данной инфекции в гематологических стационарах.

Научная новизна

Научная работа выполнена на достаточном объеме материала с использованием современных методик, проведен корректный статистический анализ результатов исследования. Диссертация имеет несомненную научную новизну. В данной работе впервые в России проведено исследование по изучению вероятности развития ЦМВ-инфекции и факторов, влияющих на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Показано, что вероятность развития ЦМВ-инфекции в первые 180 дней после алло-ТГСК составляет 71,4%. На вероятность развития ЦМВ-инфекции не влияют такие трансплантационные факторы как режим предтрансплантационного кондиционирования ($p = 0,48$), источник трансплантата ($p = 0,98$), вид донора ($p = 0,83$), режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,87$). В ходе исследования автор демонстрирует, что к группе с наиболее высоким риском развития ЦМВ-инфекции относятся серопозитивные (HR–5,9) реципиенты женского пола, получившие трансплантацию от донора женского пола (HR–2,49) с генотипом HLA-A*02/B*07 (HR–2,54). Вероятность ЦМВ-инфекции при генотипе HLA-A*02/B*07 составила 92,8%, а в случае, если реципиент женского пола – 80,2% ($p < 0,05$).

Показано, что серологический статус донора и реципиента влияет на число ЦМВ-специфичных Т-клеток, а именно при варианте ЦМВ-серопозитивности пары донор /

реципиент количество ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов на всех сроках исследования значимо выше, чем в других серологических группах.

Применение «высокоагрессивных» режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина», включающих посттрансплантационный циклофосфамид и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию, ассоциировано с наиболее глубоким дефицитом ЦМВ-специфичных Т-клеток.

В рамках научной работы показана эффективность трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов в группе пациентов у пациентов после применения «высокоагрессивных» режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (посттрансплантационный циклофосфамид, TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплегия). После трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов количество ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов на +90 день после трансплантации значимо выше в группе с трансфузией донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов по сравнению с группой без трансфузии. Автор делает акцент на том, что пациентам, которым в качестве режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина» применяют посттрансплантационный циклофосфамид и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию, оправдано выполнение трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов до +100 дня после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Таким образом, соискателем всесторонне изучены факторы, влияющие на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного звена иммунитета и на развитие ЦМВ-инфекции после трансплантации у гематологических больных и успешно решена поставленная цель исследования.

В диссертационной работе Дмитриевой А.А. сформулированы выводы и практические рекомендации.

Ценность для науки и практики

В результате анализа было доказано, что выявление ЦМВ-инфекции у пациентов после алло-ТГСК наблюдали преимущественно на ранних сроках после трансплантации, (медиана 49 дней) с высокой вероятностью до 71,4%.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на вероятность развития ЦМВ-инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови после трансплантации, являются пол донора и реципиента и вариант молекулы HLA.

Анализ реконституции ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета после трансплантации показал, что применение костного мозга в качестве источника трансплантата ассоциировано с большим числом CD8+ ЦМВ-специфичных Т-клеток на ранних сроках после трансплантации по сравнению со стволовыми клетками на сроке +30 день ($p = 0,00072$). Наибольшее абсолютное число ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов отмечали после родственных совместимых алло-ТГСК (для +30 дня ($p = 0,001$), +90 дня ($p = 0,002$), +180 дня ($p = 0,011$)), что связано с применением «классических» схем иммуносупрессии. После родственных гаплоидентичных ТГСК, куда включены пациенты с ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецией, доля ЦМВ-специфичных Т-клеток была значимо ниже относительно других исследуемых групп и сохранялась критически низкой на протяжении всего периода исследования вплоть до +180 дня. Непосредственно вид донора напрямую не влияет на скорость восстановления ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета. Наибольшее влияние на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета оказывает выбор режима профилактики РТПХ, а именно при применении «высокоагрессивных» режимов профилактики РТПХ, включающих ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию, количество ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) достоверно ниже на +30, +90, +180 день после алло-ТГСК. Применение «классических» схем иммуносупрессии, включающих АТГ, продемонстрировало большее число ЦМВ-специфичных Т-клеток на всех контрольных точках, что говорит лишь о недостаточной способности данного агента к лимфоабляции.

Вторым фактором, влияющим на число ЦМВ-специфичных Т-клеток, автор выделяет серологический статус пары донор/реципиент на этапе до алло-ТГСК. Самые низкие показатели абсолютного числа ЦМВ-специфичных Т-клеток на всех исследуемых сроках отмечали в группе Д- / Р-.

В ходе работы автор оценивает эффективность трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов на реконституцию ЦМВ-специфичного иммунитета. Адоптивную терапию выполняли пациентам из группы с наиболее выраженным Т-клеточным иммунодефицитом после трансплантации, а именно для пациентов после ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеции в качестве режима профилактики РТПХ. Автор подчеркивает, что в группе пациентов после трансфузии ЦМВ-специфичных Т-клеток число ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) на +90 день было значимо больше по сравнению с группой без трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов ($p = 0,013$). Автор делает вывод, что трансфузия донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов эффективно влияет на реконституцию ЦМВ-специфичного иммунитета у пациентов с «высокоагрессивными» режимами профилактики РТПХ на ранних сроках после алло-ТГСК.

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

Диссертационная работа Дмитровой А.А. выполнена на высоком методическом уровне. Четко сформулирована цель работы, задачи понятны. Обоснованность сформулированных автором научных положений определяется достаточной выборкой больных. В работе автор использовал современные молекулярно-генетические методы исследования.

Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных литературных источников. Выносимые на защиту положения обоснованы автором и дают полное представление о концепции работы.

Выводы полностью соответствуют цели и задачам работы, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведенного исследования.

Таким образом, задачи, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Дмитровой А.А. являются обоснованными и достоверными.

Полнота изложения основных результатов диссертации

в научной печати

По теме Диссертации опубликована 21 работа, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 19 тезисных сообщений, в том числе 9 – в англоязычных сборниках конференций. Материалы диссертации были неоднократно доложены на всероссийских и международных конференциях.

Структура и оценка содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 166 страницах, содержит 28 рисунков и 13 таблиц. Работа состоит из глав «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы». Библиографический указатель содержит 261 литературный источник, в том числе 10 отечественных.

Во введении представлена актуальность выбранной темы и степень её разработки, чётко сформулированы цель и задачи работы, научная новизна, практическое значение проведённого исследования, а также выдвинуты положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена обзору источников литературы по изучаемой проблеме. Обзор включает современное представление о механизмах развития ЦМВ-инфекции и реконституции Т-клеточного иммунитета после трансплантации у больных в гематологии. Автором представлены факторы, влияющие на ЦМВ-инфекцию и скорость реконституции ЦМВ-специфичного иммунитета, а также представлены способы диагностики, лечения и профилактики ЦМВ-инфекции.

Вторая глава научной работы представляет собой подробное описание материалов и методов. Дизайн исследования иллюстрирован рисунками, что облегчает восприятие информации.

В главе 3, посвящённой результатам, автор представляет результаты собственного исследования. Каждая подглава включает заключение, суммирующее основные результаты этапа научной работы, описанного в главе.

В заключении автор резюмирует результаты диссертационного исследования, проводит их сравнение с данными литературы. Научная работа завершается выводами, которые указывают на достижение соискателем цели и решения поставленных задач, практическими рекомендациями. Работа написана логично, доказательно.

Обоснованность положений диссертации

Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Дмитровой А.А. не вызывает сомнений, принимая во внимание объем выполненных исследований, современную методологическую базу, обработку полученных результатов современными статистическими методами.

Заключение

Диссертационная работа Дмитровой Анны Александровны на тему: «Цитомегаловирусная инфекция и факторы, влияющие на ЦМВ-специфичный Т-клеточный иммунитет у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» выполненная под руководством доктора медицинских наук Туполевой Татьяны Алексеевны, кандидата медицинских наук Дрокова Михаила Юрьевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная для гематологии научно-практическая задача: изучена вероятность развития ЦМВ-инфекции и факторы, влияющие на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Диссертационная работа является самостоятельным научным трудом, выполненным на собственном уникальном клиническом материале с применением современных молекулярно-генетических исследований. Работа грамотно составлена и хорошо иллюстрирована. Полученные результаты имеют несомненный практический интерес и могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику.

Таким образом, диссертация Дмитровой Анны Александровны по своей актуальности, уровню проведенных исследований, научной и практической ценности полученных

результатов полностью соответствует пункту 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями) в редакции от 11 сентября 2021 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 (14.01.21) – Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

Заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России), доктор медицинских наук (шифр специальностей: 3.1.28 – Гематология и переливание крови; 3.1.22 – Педиатрия)

Трахтман Павел Евгеньевич

Дата: 21 декабря 2022

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1.

Телефон: +7(495) 287-65-81

E-mail: info@fnkc.ru, сайт: https://fnkc.ru/

Подпись д.м.н. Трахтмана П.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, д.м.н., проф. Спиридонова Е.А.

