

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной и инновационной работе
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Матвеев В.Б.

2023



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Дмитровой Анны Александровны «Цитомегаловирусная инфекция и факторы, влияющие на ЦМВ-специфичный Т-клеточный иммунитет у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационной работы и её связь с планами соответствующих отраслей науки

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) сопряжена с рядом нежелательных явлений и осложнений. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) является одним из наиболее часто встречаемых осложнений у пациентов после алло-ТГСК, особенно на ранних сроках после трансплантации. По разным данным частота выявления ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК достигает 60–85%, а спектр клинических проявлений достаточно variabelен – от бессимптомного течения, когда ЦМВ-инфекцию диагностируют на основании обнаружения ДНК цитомегаловируса в любой биологической жидкости реципиента, до развития такого осложнения

как ЦМВ-болезнь с вовлечением органа-мишени, что наиболее часто выявляют в условиях иммуносупрессии.

Иммунный ответ на цитомегаловирус осуществляется ЦМВ-специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами. Ввиду иммунодефицита, опосредованного токсичностью препаратов, применяемых в режимах предтрансплантационного кондиционирования, режимах профилактики и терапии реакции «трансплантат против хозяина», иммунный ответ на ЦМВ не осуществляется в нужной степени. Кроме того, на число ЦМВ-специфичных Т-клеток оказывают влияние и иные факторы, как, например, серологический статус донора и реципиента. Так, ЦМВ-серопозитивность донора и реципиента ассоциирована с большим числом ЦМВ-специфичных Т-клеток после трансплантации, что подтверждается рядом исследований. Актуальным остаётся вопрос о дополнительных методиках профилактики развития ЦМВ-инфекции, а именно о возможностях адоптивной терапии – трансфузии ЦМВ-специфичных Т-клеток донора, а также целесообразность применения этой методики для различных категорий больных.

Количество публикаций, посвящённых анализу взаимосвязи вероятности развития ЦМВ-инфекции и абсолютному числу ЦМВ-специфичных Т-клеток на разных сроках после алло-ТГСК, а также влиянию различных трансплантационных факторов на эти показатели, невелико, особенно у больных с заболеваниями системы крови. В сообщениях из России представлены в основном клинические результаты частоты выявления ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК и результаты лечения, и отсутствуют публикации, демонстрирующие анализ и влияние количественных клеточных характеристик на ЦМВ-инфекцию.

Целью данного проспективного исследования явилось изучение вероятности развития ЦМВ-инфекции и факторов, влияющих на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Впервые в России представлена характеристика влияния различных клинических и

трансплантационных факторов (диагноз, пол донора / реципиента, вариант молекулы HLA, серологический статус, режим предтрансплантационного кондиционирования, режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вид и источник трансплантата, дебют острой РТПХ) на вероятность развития ЦМВ-инфекции и реконституцию Т-клеточного звена иммунитета на разных сроках у гематологических пациентов после трансплантации. В этой связи является несомненной актуальность диссертационной работы Дмитриевой Анны Александровны, посвященной изучению вероятности развития ЦМВ-инфекции, реконституции ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета и оценке влияния различных трансплантационных факторов на них у больных с заболеваниями системы крови после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

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

В России впервые изучена реконституция ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета на ранних сроках +30, +90, +180 день после алло-ТГСК и показано, что наиболее значимыми факторами, влияющими на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета, являются применение «высокоагрессивных» режимов профилактики РТПХ. Режимы профилактики РТПХ, включающие посттрансплантационный циклофосфамид и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию, продемонстрировали наименьшее количество ЦМВ-ЦТЛ на +30, +90, +180 день после алло-ТГСК по сравнению с «классическими» режимами, включающими АТГ.

Учитывая наиболее глубокий Т-клеточный иммунодефицит, возникающий после «высокоагрессивных» режимов профилактики РТПХ, вероятность развития ЦМВ-инфекции в различных группах профилактики РТПХ не отличается, что свидетельствует в пользу того, что механизмы развития ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации вероятно связаны не только с числом ЦМВ-специфичных Т-клеток.

В диссертационной работе так же показано, что серологический статус донора / реципиента является фактором, напрямую влияющим на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-клеток после трансплантации, а именно ЦМВ-серопозитивность пары донор / реципиент ассоциирована с наибольшим числом ЦМВ-специфичных Т-клеток на всех сроках исследования вплоть до +180 дня после трансплантации.

На основании иммунологических результатов был проведен анализ вероятности развития ЦМВ-инфекции и было показано, что режим предтрансплантационного кондиционирования ($p = 0,48$), источник трансплантата ($p = 0,98$), вид донора ($p = 0,83$), режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,87$) значимого влияния на вероятность развития ЦМВ-инфекции не оказывают. К группам высокого риска развития посттрансплантационной ЦМВ-инфекции относятся ЦМВ-серопозитивные реципиенты женского пола, получившие трансплантацию от донора женского пола с генотипом HLA-A*02 / B*07.

Автором проведена оценка влияния трансфузии ЦМВ-специфичных донорских Т-лимфоцитов на реконституцию и показано, что этот вид адоптивной терапии эффективен для пациентов с «высокоагрессивными» режимами профилактики РТПХ, включающих посттрансплантационный циклофосамид и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию. 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 ($p = 0,013$).

Таким образом, соискателем успешно решена поставленная цель исследования. В диссертационной работе Дмитровой Анны Александровны сформулированы выводы и практические рекомендации, основанные на достаточном лабораторном и клиническом материале.

Практическая значимость для науки и практики

На основании полученных результатов выделены категории больных с заболеваниями системы крови, у которых ЦМВ-инфекция возникает с более высокой вероятностью, а именно у ЦМВ-серопозитивных (HR–5,9) реципиентов женского пола, получивших трансплантацию от донора женского пола (HR–2,49) с генотипом HLA-A*02/B*07 (HR–2,54).

Наиболее глубокий дефицит ЦМВ-специфичных Т-клеток на всех сроках исследования вплоть до +180 дня после трансплантации отмечают у пациентов после «высокоагрессивных» режимов профилактики РТПХ (посттрансплантационный циклофосфамид, TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеция). В условиях, когда донор и реципиент ЦМВ-серонегативны число ЦМВ-специфичных Т-клеток крайне мало.

Трансфузия донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов показала свою иммунологическую эффективность на +90 день после трансплантации для пациентов с «высокоагрессивными» режимами профилактики РТПХ (посттрансплантационный циклофосфамид, TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеция).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты диссертационного исследования могут быть применены в практической работе гематологических стационаров и отделений трансплантации костного мозга при лечении пациентом с заболеваниями системы крови, а также в исследовательской работе, в учебном процессе в медицинских институтах, институтах последипломного профессионального образования врачей.

Печатные работы

По теме диссертации опубликована 21 работа, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 19 тезисных сообщений, в том числе 9 – в

англоязычных сборниках конференций. Основные результаты диссертации многократно докладывались и обсуждались на научных конференциях.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками и 13 таблицами. 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, из них 10 отечественных, 251 – зарубежных.

Во введении представлена актуальность выбранной темы и степень её разработки, чётко сформулированы цель и задачи работы, научная новизна, практическое значение проведённого исследования.

Обзор литературы написан подробно, включает данные о современных представлениях механизмов развития ЦМВ-инфекции и реконституции Т-клеточного иммунитета после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Автором описаны факторы, влияющие на частоту выявления ЦМВ-инфекции и реконституцию ЦМВ-специфичного иммунитета, представлены способы диагностики, лечения и профилактики ЦМВ-инфекции.

В главе, посвящённой материалам и методам, автор представляет характеристику больных, описывает использованные методы исследования и статистического анализа.

В главе 3, посвящённой результатам, автор представляет данные собственного исследования. Каждая подглава включает выводы, суммирующее основные результаты научной работы.

Заключение и выводы, сформулированные соискателем, отражают ключевые результаты проведённого исследования.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает безусловной положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы. Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет.

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», 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, имеющая значение для развития онкогематологии. 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 соответствует п.9-14 «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. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России № 1 от « 09 » января 2023 г.

Заведующая отделением трансплантации костного мозга
и гемопоэтических стволовых клеток
отдела гематологии и трансплантации костного мозга
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, кандидат медицинских наук

Петрова Галина Дмитриевна

Подпись к.м.н. Петровой Г.Д. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
кандидат медицинских наук



Кубасова И.Ю.

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Тел: +7 (499) 324-24-24

E-mail: info@ronc.ru

Официальный сайт: www.ronc.ru