

ОТЗЫВ

официального оппонента Митиной Татьяны Алексеевны доктора медицинских наук, руководителя отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, в Диссертационный совет 21.1.032.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на диссертационную работу Дубининой Юлии Николаевны на тему «Биохимические маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционных осложнений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

Современная онкогематология сталкивается с одним из сложных и клинически значимых вопросов – инфекционные осложнения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых (ауто-ТГСК). Риск развития фебрильной нейтропении, согласно данным литературы, может достигать более 80 %.

Существующие алгоритмы диагностики инфекций у иммунокомпрометированных пациентов обладают ограничениями, которые включают недостаточную чувствительность рутинных микробиологических методов, стертое или малосимптомное течение инфекционного процесса на фоне глубокого агранулоцитоза. В этой связи поиск чувствительных и специфичных биохимических маркеров (биомаркеров) воспаления, позволяющих выявлять инфекционные осложнения на ранних этапах, является одной из ключевых задач онкогематологии.

Диссертационная работа Дубининой Юлии Николаевны, посвященная изучению диагностической и прогностической роли комплекса биомаркеров воспаления у пациентов после ауто-ТГСК, является актуальной, обладает

высокой научной и практической ценностью и отвечает современным запросам онкологии и гематологии.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Рецензируемая работа характеризуется оригинальностью и содержит ряд впервые установленных фактов. Данные были получены клинической выборке в 139 пациентов с применением проспективного методологического подхода.

Новым является выполненный автором комплексный проспективный мониторинг трёх лабораторных индикаторов системного воспаления – С-реактивного белка (С-РБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) – у взрослых реципиентов аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Когорту пациентов составили пациенты с лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами и множественной миеломой. Дизайн заключался в строгой фиксации указанных маркеров в заранее заданные временные промежутки как во всей когорте больных, так и в группе пациентов с инфекционными осложнениями. Подобная детализация временного профиля у данной категории больных позволяет прицельно и максимально точно оценить динамику биомаркеров.

В ходе исследования впервые получены убедительные данные того, что среди проанализированных лабораторных биомаркеров именно ПКТ демонстрирует высокие показатели специфичности при прогнозировании эпизода фебрильной нейтропении в ранние сроки после трансплантации. Диссертантом представлены точные числовые параметры: рост концентрации ПКТ в 2 раза на Д+1 связано с увеличением вероятности возникновения лихорадки в 2,47 раза (95% ДИ: 1,55–4,15, $p < 0,001$). При превышении порогового уровня концентрации данного биомаркера на третьи сутки в 0,11 нг/мл его специфичность в отношении развития инфекционного процесса составляет 88,9% (при невысокой чувствительности 52,9%), а относительный риск неблагоприятного инфекционного события возрастает в 9 раз ($p < 0,001$).

Автор продемонстрировал сохранение информативности ПСП на фоне глубокого агранулоцитоза. На Д+1 и Д+2 отмечается отрицательная корреляция между уровнем ПСП и числом лейкоцитов, что говорит о том, что несмотря на лейкопению ПСП продолжает меняться, в том числе значимо расти при наличии инфекционного процесса.

Данная гипотеза также позволяет говорить о ПСП как индикаторе, позволяющем объективизировать ответ на стартовую эмпирическую антибактериальную терапию. Было зафиксировано, что на третий день с момента подъёма температуры тела медианное значение ПСП в когорте пациентов, ответивших на лечение, равнялось 279 пг/мл, тогда как в группе с неудовлетворительным клиническим эффектом достигало 601 пг/мл ($p=0,005$).

В рамках исследования диссертантом была предпринята попытка оценить прогностическую способность С-РБ, ПКТ и ПСП в отношении верификации бактериемии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ни один из трёх лабораторных показателей не продемонстрировал значимых различий в прогнозировании бактериемии в раннем посттрансплантационном периоде.

Резюмируя совокупность полученных автором данных, можно сказать, что проведенная работа вносит весомый вклад в совершенствование диагностических стратегий в современной онкогематологии.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается:

1. Достаточным объемом выборки (139 пациентов) и разработанным проспективным дизайном исследования;
2. Применением современных лабораторных методов анализа биомаркеров воспаления;

3. Использованием современных статистических методов анализа (Microsoft Windows, STATISTICA 10, R 4.4.0).

Выводы диссертации логично вытекают из полученных результатов, являются обоснованными и соответствуют поставленным задачам.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Дубининой Ю.Н. построена в соответствии с традиционной структурой, составляет 139 страниц машинописного текста. Включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу, посвященную изложению собственных результатов, обсуждение полученных данных, а также выводы, практические рекомендации и библиографический указатель.

Во **введении** автором четко сформулирована актуальность темы, аргументирована степень ее разработанности, обозначены цель и конкретизирующие ее задачи, представлены положения, выносимые на защиту, а также отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Глава 1, представляющая собой обзор литературных данных, демонстрирует глубокую проработку диссертантом отечественных и зарубежных источников информации.

Глава 2 («Материалы и методы исследования») содержит детальную характеристику дизайна работы, критериев включения пациентов в исследование, а также подробное описание использованных лабораторных и инструментальных методик. Автором представлена исчерпывающая клинико-демографическая характеристика исследуемой когорты, включающая распределение пациентов по нозологическим формам, полу, возрасту, статусу заболевания на момент трансплантации, схемам кондиционирования и мобилизации периферических стволовых клеток. Применявшиеся методы статистического анализа описаны с необходимой для воспроизведения

результатов полнотой. В совокупности, представленные в данной главе сведения позволяют заключить, что методологический уровень выполненной работы соответствует современным стандартам проведения клинических исследований.

Глава 3, посвященная результатам собственных исследований, является центральной и наиболее объемной частью диссертации. Материал в ней структурирован на ряд подразделов, последовательно раскрывающих клинико-лабораторные характеристики групп, динамику биомаркеров в стандартные и дополнительные точки исследования, результаты сравнительного анализа, а также данные подгруппового анализа. Изложение данных сопровождается табличными и графическими материалами (75 таблиц и 13 рисунков).

В **главе 4** автор проводит анализ собственных данных в сопоставлении с опубликованными результатами других исследовательских групп. В данном разделе четко прослеживается авторская позиция, подкреплённая полученными в работе доказательствами.

Выводы диссертации в количестве пяти пунктов логично вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют содержанию работы.

Практические рекомендации изложены в виде четких, готовых к применению в клинической практике положений.

Диссертация написана грамотным научным языком, производит впечатление законченного научно-квалификационного труда. Замечаний к содержанию диссертации нет.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научная значимость исследования заключается в углублении представлений о патофизиологии воспалительного ответа у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в условиях агранулоцитоза.

Практическая значимость работы заключается в возможности внедрения полученных результатов в клиническую практику:

1. Обоснована необходимость мониторинга прокальцитонина и пресепсина у пациентов после ауто-ТГСК;
2. Рекомендовано обязательное измерение концентрации ПКТ на Д+3 после трансплантации для определения риска развития фебрильной нейтропении;
3. Определение концентрации ПСП на 3-и сутки начала эмпирической антибактериальной терапии позволит оценить ее эффективность;

Результаты работы могут быть использованы в клинической практике онкогематологических стационаров, а также при разработке клинических рекомендаций, внедрены в практическую работу отделения гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Акт о внедрении результатов работы в лечебную деятельность отделения от 01.09.2025 г.).

Материалы диссертационной работы изложены в 2 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Результаты работы докладывались на международных и всероссийских конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основные положения, результаты и выводы диссертации, полностью соответствует ее содержанию и позволяет составить объективное представление о проведенном исследовании.

Заключение

Диссертационная работа Дубининой Юлии Николаевны на тему «Биохимические маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционных осложнений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых

клеток в онкогематологии» является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим решение актуальной научной задачи – диагностика ранних инфекционных осложнений после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

По своей практической значимости и объему выполненных исследований работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

«8» мая 2026 г.

Официальный оппонент

Руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
доктор медицинских наук (3.1.28 – Гематология и переливание крови)

Митина Татьяна Алексеевна

Подпись оппонента, д.м.н. Митиной Т.А. «УДОСТОВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор

Берестень Наталья Федоровна

Сведения об организации

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М. Ф. Владимирского)

Адрес: 129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2

Официальный сайт: www.monikiweb.ru

Адрес электронной почты: mz_moniki_gosp@mosreg.ru

Тел.: 8(495)684-57-63