

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России Семочкина Сергея Вячеславовича 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

Диссертационная работа Дубининой Юлии Николаевны посвящена одной из актуальных проблем клинической онкологии – ранней диагностике и прогнозу течения инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получившими высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Несмотря на значительные успехи современной онкогематологии, инфекционные осложнения остаются ведущей причиной летальности в раннем посттрансплантационном периоде. У трети пациентов существует вероятность развития сепсиса и септического шока, при этом летальность в данном случае может достигать более 10%.

Несколько факторов определяют актуальность данной работы. Во-первых, отсутствие классических клинических и лабораторных признаков инфекции у пациентов в состоянии глубокого агранулоцитоза. Это затрудняет своевременное назначение эмпирической антибактериальной терапии. Во-вторых, в настоящее время нет конкретного маркера воспаления, подходящего для пациентов в агранулоцитозе. Известные биохимические маркеры (биомаркеры) воспаления,

такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), тестировались и уже продемонстрировали свою эффективность в разных когортах пациентов, однако в группе пациентов после ауто-ТГСК имели ограниченную информативность. В-третьих, в литературе практически отсутствуют проспективные данные о сравнительной эффективности ключевых биомаркеров воспаления – пресепсина (ПСП), ПКТ и СРБ на этапе раннего посттрансплантационного периода.

Исходя из указанных положений диссертационное исследование Дубининой Ю.Н., направленное на определение диагностического и прогностического значения С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина у больных с онкогематологическими заболеваниями, является своевременным и имеет высокую научно-практическую ценность.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Научная новизна обсуждаемой диссертационной работы определяется рядом положений, впервые сформулированных и доказанных автором на репрезентативной выборке пациентов. Впервые в когорте из 139 взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями (злокачественные лимфомы и множественная миелома) проведен проспективный анализ динамики трех наиболее значимых и распространенных биохимических маркеров воспаления: С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина. Всем пациентам исследования была проведена высокодозная химиотерапия с аутоТГСК. Автором были определены точки исследования биомаркеров (стандартные и дополнительные), а также осуществлен строгий мониторинг забора материала для исследования и последующего анализа.

Впервые установлено, что ПКТ обладает наибольшей специфичностью в отношении прогнозов развития фебрильной нейтропении у пациентов, получивших ВДХТ/аутоТГСК. Автором показано, что увеличение концентрации ПКТ в 2 раза на +1 день после трансфузии стволовых клеток ассоциировалось с повышением шансов развития лихорадки более чем в 2 раза (95% ДИ: 1,55–4,15, $p < 0,001$). В последующем на +3 день сохранялась схожая динамика: ОШ=2,31 [95%

ДИ: 1,4; 4,1] раза ($p=0,002$). При пороговом значении ПКТ на +3 день более 0,11 нг/мл специфичность маркера достигала 88,9% при чувствительности 52,9%, а риск развития инфекционных осложнений увеличился в 9 раз ($p < 0,001$).

Также в работе впервые продемонстрировало, что ПСП, несмотря на ситуацию глубокого агранулоцитоза, демонстрирует значимый рост. Автором показано отсутствие прямой корреляции между уровнем лейкоцитов и концентрацией ПСП ($r_s = -0,364$, $p < 0,001$ на +3 день), что может подтверждать гипотезу о продукции ПСП тканевыми макрофагами или резидентными моноцитами. Для ПСП при достижении уровня 240,5 пг/мл на +3 день ОШ составило 4,26 ($p=0,004$), специфичность – 83,3%. Для СРБ на +3 день при пороге 6,25 мг/л ОШ составило 9,66 ($p < 0,001$), а специфичность достигла 86,1% ($p < 0,001$). Однако чувствительность всех трех биомаркеров была невысокой.

Была продемонстрирована прогностическая роль ПСП в оценке эффективности эмпирической антибактериальной терапии. Установлено, что на 3-й день после начала лихорадки медиана ПСП в подгруппе пациентов с эффективной терапией составила 279 пг/мл, тогда как в подгруппе с неэффективной терапией – 601 пг/мл ($p=0,005$). Это позволяет рассматривать ПСП в качестве возможного критерия для коррекции антибиотикотерапии.

Таким образом, получен достаточный объем новых данных для выводов и последующих исследований.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Обоснованность и достоверность данных, представленных в диссертационной работе Дубининой Ю.Н., выводов и практических рекомендаций не вызывают сомнений и подтверждаются следующими факторами:

- Исследование выполнено на репрезентативной выборке ($n=139$), что позволяет применять параметрические и непараметрические методы статистического анализа; Статистическая обработка данных проведена с использованием современных программных пакетов (STATISTICA 10, R

- 4.4.0) с применением адекватных задач критериев (U-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ, расчет отношения шансов);
- Работа носила характер наблюдательного аналитического проспективного исследования с определенными критериями включения, разработанным и представленным дизайном исследования, точками контроля и разделением пациентов на группы (инфекционные осложнения – 99 пациентов, контроль – 40 пациентов);
 - Исследования выполнены на сертифицированном лабораторном оборудовании (Olympus AU640, Cobas 6000, Pathfast):
 - Выводы диссертации логично вытекают из поставленных задач, подкреплены фактическим материалом.

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

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста и построена по классическому принципу. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, главы результатов собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 140 источников (из них 14 отечественных и 126 зарубежных). Работа иллюстрирована 75 таблицами и 13 рисунками.

Обзор литературы написан научным языком, полностью отражает современное состояние проблемы в онкогематологии.

Глава 2 описывает дизайн исследования, критерии включения, методики лабораторного анализа и статистической обработки.

Глава 3, посвященная результатам исследования, представляет собой анализ клинико-лабораторных данных с подробным статистическим обоснованием каждого утверждения.

Обсуждение и заключение полученных результатов проведено на высоком уровне, автор сопоставляет собственные данные с результатами международных данных и исследований, демонстрируя понимание предмета.

Диссертация представляет собой законченный научный труд.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о диагностике и прогнозировании инфекционных осложнений в условиях агранулоцитоза. Полученные данные о сохранении реактивности ПСП на фоне отсутствия зрелых клеток вносят вклад в дальнейшее изучение поведения маркера у пациентов после высокодозных режимов химиотерапии. Материалы диссертационного исследования применяются в преподавании цикла гематологии на кафедре гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Практическая значимость диссертации подтверждена конкретными рекомендациями для внедрения в клиническую практику отделений трансплантации костного мозга и гематологии:

1. Обоснована необходимость ежедневного мониторинга прокальцитонина и пресепсина в раннем посттрансплантационном периоде;
2. Определено, что измерение ПКТ на +3 день после аутоТГСК позволяет с высокой специфичностью стратифицировать пациентов по риску развития инфекционных осложнений и обосновать превентивную тактику;
3. Показано, что динамика ПСП на 3-й день после начала лихорадки может служить лабораторным инструментом для оценки ответа на эмпирическую антибактериальную терапию, что потенциально способствует снижению необоснованного назначения антибиотиков и уменьшению риска развития полирезистентных штаммов.

Предложенные рекомендации внедрены в лечебную деятельность отделения гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Акт о внедрении результатов работы в лечебную деятельность отделения от 01.09.2025

г.) и позволяют улучшить результаты лечения, а также сократить расходы на проводимое лечение, сроки госпитализации и снизить летальность от септических осложнений.

Данные диссертационной работы были опубликованы в 2 научных статьях в рецензируемых изданиях перечня ВАК при Минобрнауки России. Также результаты работы неоднократно докладывались и обсуждались на международных и всероссийских конгрессах, включая ежегодные конгрессы Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), а также на съездах онкологов и гематологов России.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы. В нем кратко и в полном объеме представлен графический материал, изложены все ключевые разделы диссертации: актуальность, цели и задачи, научная новизна, положения, выносимые на защиту, результаты собственных исследований, выводы и практические рекомендации.

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 самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научно-практической задачи – улучшения ранней диагностики и прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями после проведения ВДХТ с аутоТГСК путем внедрения мониторинга биомаркеров воспаления.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Дубинина Юлия Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови)

Семочкин С.В.

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.б.н.

Жарова Е.П.

«27» мая 2026 г.



ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4

Фактический адрес: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3

Тел./факс: +7 (495) 945-80-20, email: mnioi@mail.ru

<https://www.mnioi.nmicr.ru>