

Оригинал
26.05.2025
Герасимов ОВ.

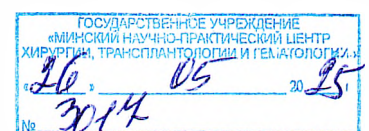
ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Климкович Натальи Николаевны на диссертационную работу Герасимович Ольги Владимировны «Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите. Диссертация Герасимович Ольги Владимировны на тему «Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами» полностью соответствует отрасли науки (медицинские науки) и специальности 14.01.21 – гематология и трансфузиология, по которым представлена к защите.

Актуальность темы диссертации. Несмотря на значительное улучшение прогноза при острых лейкозах в результате современных возможностей терапии, эти заболевания остаются потенциальной угрозой жизни пациента. Причины неблагоприятных исходов связаны с агрессивным течением опухолевого процесса и наличием рефрактерности к лечению, а также развившимися на фоне лечения осложнениями. Среди осложнений на фоне специфического лечения гемобластозов инфекции занимают лидирующую позицию, частота инфекционных осложнений при цитостатической терапии острых лейкозов составляет более 80 %. Именно инфекции являются ведущей причиной летальности, не связанной с прогрессированием основного заболевания. Ключевые факторы, определяющие развитие инфекций у пациентов с острыми лейкозами, относятся к иммунокомпрометированным состояниям: миелосупрессия, дефект клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушение целостности физиологических барьеров. При этом вторичные иммунодефициты при острых лейкозах обусловлены как факторами развития основного заболевания, так и применяемыми методами терапии. Многоцентровые исследования подтверждают, что своевременная коррекция вторичного иммунодефицита снижает частоту осложнений на 40% и улучшает выживаемость пациентов с гемобластомами. Однако, на сегодняшний день для пациентов с острыми лейкозами не существует универсальных рекомендаций по диагностике и лечению вторичного иммунодефицита при манифестации заболевания и на фоне специфической терапии.



Для ряда инфекционных осложнений, которые обладают высоким риском неблагоприятного исхода у иммунокомпрометированных пациентов, разработаны эффективные вакцины, и одним из важнейших элементов сопроводительной терапии является вакцинопрофилактика инфекционных осложнений. Однако, нарушения в адаптивной иммунной системе после химиотерапии имеют серьезные последствия для успеха любых методов профилактики, особенно основанных на вакцинах. Данные о состоянии адаптивной иммунной системы у пациентов с острым лейкозом, получающих или завершивших химиотерапию, единичные и противоречивые. Поэтому перспективным представляется изучение сроков и характера иммунологической реконституции у пациентов с острыми лейкозами для прогнозирования ответа на вакцинацию и определения ее временных интервалов относительно специфической терапии.

Таким образом, диссертационная работа Герасимович О.В. посвящена актуальной для современной гематологии теме разработки методов диагностики, лечения и профилактики вторичных иммунодефицитов для пациентов с острыми лейкозами.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту. В диссертационном исследовании автором впервые в Республике Беларусь установлены особенности иммунного профиля у пациентов с острыми лейкозами на момент манифестации заболевания и при проведении лечения. Впервые определена динамика снижения уровня IgG у пациентов с острыми лейкозами и показана ассоциация развития инфекционных осложнений и скорости снижения содержания IgG в сыворотке крови. Впервые разработан алгоритм комплексной диагностики дисфункции иммунной системы у пациентов с острыми лейкозами на этапах постановки диагноза и терапии. Установлены новые факторы риска развития инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении, позволяющие стратифицировать пациентов с острыми лейкозами для назначения заместительной терапии иммуноглобулинами. Впервые разработан метод медицинской профилактики и лечения вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами с применением заместительной терапии препаратами иммуноглобулина. Впервые установлены сроки восстановления субпопуляций лимфоцитов у пациентов с острыми лейкозами, позволяющие проводить вакцинацию пациентов данного профиля, и обоснована стратегия иммунопрофилактики инфекций, вызванных вирусом гриппа, пневмококком и вирусом Sars-CoV-2, на этапах терапии острого лейкоза.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Объективность и достоверность полученных результатов диссертации обеспечены репрезентативностью исследований, соответствием методов исследования поставленным задачам и выбранным видом статистического анализа. В исследование включено достаточное количество наблюдений: 111 пациентов с острыми лейкозами. В диссертационной работе использованы современные иммунологические и морфологические лабораторные методы. Статистический анализ полученных результатов осуществлен с применением современного программного обеспечения Excel, Statistica10.0, IBM SPSS, Statistics 23.0, RStudio 2023.03.0+386. Результаты исследования иллюстрированы таблицами и рисунками со свидетельством статистической значимости данных. Основные положения диссертации, выводы, практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, достоверны и научно обоснованы.

Научная, практическая и экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию. Диссертация Герасимович О.В. представляет собой оригинальное исследование с высокой значимостью полученных результатов для науки и практики. Научная значимость проведенного исследования состоит в установлении изменений иммунного профиля в виде абсолютного дефицита Т-лимфоцитов, абсолютного и относительного дефицита В-лимфоцитов у пациентов с острыми лейкозами на момент манифестации заболевания и при проведении специфической терапии; доказательстве ассоциации высокого риска развития инфекционных осложнений и дельты содержания IgG в сыворотке крови до и после специфического лечения 3,99 г/л и более для пациентов с острыми миелоидными лейкозами и 2,51 г/л и более для пациентов с острыми лимфобластными лейкозами; установлении факторов риска развития тяжелых инфекционных осложнений пациентов с острыми лейкозами в периоде постцитостатической цитопении: фебрильная температура тела, наличие локального инфекционного процесса на этапе атаки, наличие этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp) по результатам микробиологического исследования; доказательстве эффективности использования разработанного метода медицинской профилактики и лечения вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами с применением заместительной терапии препаратами иммуноглобулина; обосновании стратегии иммунопрофилактики вакциноуправляемых инфекций на основании динамики изменения

иммунологических показателей пациентов с острыми лейкозами, получающих специфическое лечение.

Практическую значимость диссертационной работы Герасимович О.В. определяет основанная на результатах исследования инструкция по применению на метод медицинской профилактики приобретенного иммунодефицита у пациентов с острым лейкозом, утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 18.12.2023, № 117-1223. Автором разработаны алгоритм диагностики вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами на этапах постановки диагноза и проведения лечения; модели стратификации пациентов с острыми лейкозами в группу высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении; стратегия вакцинопрофилактики у пациентов с острыми лейкозами на этапах интенсивной терапии. Результаты исследования внедрены в практику государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» и учебный процесс на кафедре клинической гематологии и трансфузиологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования Герасимович О.В. определяется разработанным риск-адаптированным и персонифицированным подходом к проведению заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с острыми лейкозами, что снижает риск развития инфекционных осложнений в 2,58 раза и способствует увеличению длительности периода без инфекционных осложнений в 1,4 раза (с 75 до 105 суток). Обоснование стратегии вакцинопрофилактики с хронологическим разделением блоков химиотерапии и вакцинации у пациентов с острыми лейкозами позволяют предупредить развитие вакциноуправляемых инфекций (вызванных вирусом гриппа, пневмококком, вирусом Sars-CoV-2), статистически значимо снизить частоту развития фебрильной нейтропении и лабораторно подтвержденной инфекции Covid-19. Предупреждение инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами способствует соблюдению тайминга специфического лечения, что повышает шанс пациента на долговременную ремиссию и положительно влияет на показатель выживаемости. Сокращение числа инфекционных осложнений ведет к уменьшению количества госпитализаций, не связанных со специфическим лечением, снижению финансовых расходов, ассоциированных с пребыванием пациента в

стационаре и использованием лекарственных средств для терапии инфекционных осложнений

Опубликованность результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь и 1 статья в республиканском сборнике научных статей (общий объем 4,71 авторских листа), 5 материалов конференций, съездов, симпозиумов; 9 работ в сборниках тезисов докладов. Имеется 1 инструкция по применению.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК. Диссертация Герасимович О.В. на тему «Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами» оформлена в полном соответствии с «Инструкцией о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации» согласно Постановлению №3 Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28 февраля 2014г. (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует. Соискатель ученой степени кандидата медицинских наук Герасимович О.В. имеет научную квалификацию, полностью соответствующую искомой ученой степени, что подтверждается уровнем поставленной цели и степенью выполнения задач, объемом и значимостью проведенных исследований, актуальностью выбранной темы диссертации, набором современных методов исследования, высокой научной и практической значимостью полученных результатов, значительным личным вкладом соискателя.

Принципиальных замечаний по представлению собственных данных и оформлению диссертации нет. В процессе оппонирования возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер, подчеркивают актуальность исследования и не влияют на общую положительную оценку:

1. Вами исследован иммунный статус, в том числе динамика изменения содержания IgG в сыворотке крови, в период постановки диагноза и после индукционного курса химиотерапии. При этом пациенты, включенные в исследование, получали специальное лечение по разным

протоколам. Проводился ли анализ ассоциации изменения иммунного статуса пациентов и вида химиотерапии?

2. Чем Вы можете объяснить влияние на вероятность развития инфекционных осложнений дельты содержания IgG в сыворотке крови пациентов до и после специфического лечения, но не его абсолютного значения?

3. Чем обоснован выбор спектра инфекционных агентов (вирус гриппа, пневмококк, вирус Sars-CoV-2) для проведения вакцинопрофилактики у пациентов с острыми лейкозами?

Заключение

Диссертация Герасимович О.В. на тему «Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, является законченным научным исследованием, выполненным на высоком уровне и содержащим научные результаты, соответствующие критериям новизны, научной, практической и социально-экономической значимости. Диссертация соответствует требованиям, установленным п.19, 20 Главы 3 «Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004г. № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 01.12.2011г. № 561).

Соискатель Герасимович О.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови за совокупность новых научных результатов по актуальному направлению в гематологии, включающих:

- установление изменений иммунного профиля на момент манифестации заболевания и при проведении специфической терапии и разработку алгоритма диагностики вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами;

- определение независимых предикторов (фебрильная температура тела, наличие локального инфекционного процесса на этапе атаки острого лейкоза, наличие этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp) по результатам микробиологического исследования) высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений пациентов с острыми лейкозами в периоде постцитостатической цитопении;

- доказательство ассоциации высокого риска развития инфекционных осложнений и снижения содержания IgG в сыворотке крови до и после

специфического лечения на 3,99 г/л и более для пациентов с острыми миелоидными лейкозами и на 2,51 г/л и более для пациентов с острыми лимфобластными лейкозами;

- разработку и внедрение метода медицинской профилактики вторичного иммунодефицита с применением заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с острым лейкозом, что позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений в 2,58 раза и способствует увеличению длительности периода без инфекционных осложнений в 1,4 раза (с 75 до 105 суток);

- обоснование стратегии вакцинопрофилактики у пациентов с острыми лейкозами, что позволяет предупредить развитие вакциноуправляемых инфекций (вызванных вирусом гриппа, пневмококком, вирусом Sars-CoV-2), снизить частоту эпизодов фебрильной нейтропении и инфекции Covid-19.

Заведующий кафедрой детской онкологии,
гематологии и иммунологии Института
повышения квалификации и переподготовки
кадров здравоохранения учреждения
образования «Белорусский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент

12 МАЙ 2025

Климкович Н.Н.

MS

