

Гуакошана
26.05.2015
Гуакошана

ОТЗЫВ

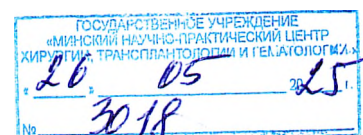
официального оппонента
кандидата медицинских наук, доцента Угловой Татьяны Алексеевны
на диссертацию Герасимович Ольги Владимировны
«Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного
иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите. Диссертационная работа Герасимович Ольги Владимировны «Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами», по содержанию (поставленной цели и определенным задачам, основным положениям работы, выносимые на защиту, полученным результатам, сделанном на их основании заключении с выводами и практическими рекомендациями), соответствует специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, а также профилю Ученого Совета по защите диссертаций Д 03.03.01. По характеру выполненного исследования и полученным результатам диссертационная работа относится к отрасли «медицинские науки».

Актуальность темы диссертационного исследования. Современная лейкология достигла значительных успехов в терапии острых лейкозов (далее – ОЛ). У 50 – 70 % взрослых пациентов достигается клиничко-гематологическая ремиссия (Климкович Н.Н., Суворов Д.И.Б 2013). Эффективность программ лечения зависит от двух ключевых факторов - специфичности цитостатического воздействия и адекватной сопроводительной терапии. В последние годы увеличился риск тяжелых инфекционных осложнений, которые являются второй по частоте причиной смерти после рефрактерности болезни, достигая 27% (Torres-Flores et al, 2022), а среди пациентов с инфекционными осложнениями летальный исход имеют 59% (Halpern A et al, 2022). Частота инфекционных осложнений коррелирует с интенсивностью терапии. Это обусловлено глубиной нейтропении и выраженностью иммуносупрессии. Антимикробная профилактика, используемая часто для снижения риска опасных для жизни бактериальных и грибковых инфекций, приводит к побочным эффектам, лекарственным взаимодействиям, изменению микробиома кишечника и развитию множественной лекарственной устойчивости у микроорганизмов, требующих изменения стратегии лечения.

Для решения вопросов о проведении профилактических мероприятий в виде целенаправленной безопасной коррекции иммунных нарушений необходимо установление декретивных сроков развития этих расстройств.

Важно также определение истинного инфекционного риска и наилучшей стратегии профилактики и лечения инфекций во время химиотерапии, внедрение протоколов мониторинга инфекций на разных этапах лечения.



Разработка метода профилактики инфекционных осложнений с включением препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения будет способствовать противоинфекционной защите организма вследствие его заместительного и иммуномодулирующего механизма действия, что позволит в конечном итоге улучшить долгосрочный прогноз у взрослых пациентов с ОЛ.

Таким образом, диссертационная работа Герасимович О.В. является актуальной для современной гематологии, с четко сформулированными целями и задачами, имеющими научное обоснование и надлежащий уровень новизны.

Степень новизны результатов научных положений, выносимых на защиту диссертации.

Впервые установлено, что фактором риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении является снижение уровня иммуноглобулина G (далее – IgG) в сыворотке крови на 3,99 г/л и более у пациентов с острым миелоидным (далее – ОМЛ) и на 2,51 г/л и более у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (далее – ОЛЛ) после индукционного курса терапии по сравнению с исходным уровнем.

Впервые предложена стратификация пациентов при постановке диагноза ОЛ в группы риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении на основе выявления новых предикторов, таких как локальный инфекционный процесс, фебрильная температура тела и выделение этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp) по результатам микробиологического исследования материала из зева или ануса в момент постановки диагноза

Впервые разработаны алгоритм и метод персонифицированной риск-адаптированной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения пациентам с острыми лейкозами.

Впервые установлены сроки восстановления субпопуляций лимфоцитов у пациентов с острыми лейкозами, позволяющие выполнять потенциальную вакцинацию пациентов данного профиля против вируса гриппа, пневмококковой инфекции и вируса Sars-CoV-2 с целью предотвращения развития инфекционных осложнений.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационное исследование Герасимович О.В. выполнено на высоком научно-методическом уровне. Объективность и достоверность полученных результатов обеспечены репрезентативностью исследований, соответствием методов исследования поставленным задачам и выбранным видом статистического анализа. В соответствии с заключением экспертной комиссии по проведению предварительной экспертизы первичная документация и объем выполненной работы признаны удовлетворительными и соответствующими требованиям ВАК. Положения, выносимые на защиту, изложены четко, содержат

отличительные признаки и краткое изложение сущности новых научных результатов. Выводы, сформулированные соискателем в главах и заключении диссертации, вытекают из поставленной цели и задач, объема проведенного исследования и полученных результатов. Предлагаемые практические рекомендации обоснованы и могут быть применены в практической деятельности учреждений здравоохранения. Таким образом, основные положения диссертации, выводы, практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследования, достоверны и научно обоснованы.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования с указанием рекомендаций по их использованию. Диссертация Герасимович О.В. соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг.» от 07.05.2020 № 156.

Научная значимость диссертации Герасимович О.В. заключается в:

- разработке алгоритма диагностики дисфункции иммунной системы у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ на этапах постановки диагноза и проведения лечения;
- установлении новых факторов риска развития инфекционных процессов у пациентов с ОЛ в периоде цитопении;
- доказательстве прогностической значимости снижения уровня IgG в сыворотке крови на 3,99 г/л и более у пациентов с ОМЛ и на 2,51 г/л и более у пациентов с ОЛЛ после проведения специфического лечения по сравнению с исходным уровнем как фактора риска развития инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении;
- доказательстве эффективности разработанной модели прогнозирования инфекционных эпизодов у пациентов с острыми лейкозами в периоде постцитостатической цитопении при наличии установленных факторов риска;
- разработке метода риск-адаптированного подхода к медицинской профилактике и лечению вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ с помощью заместительной терапии иммуноглобулинами;
- обосновании стратегия планирования вакцинации от вакциноуправляемых инфекций на основании изучения динамики показателей субпопуляции лимфоцитов у пациентов с острыми лейкозами на этапах интенсивной терапии.

Практическая значимость диссертации Герасимович О.В. состоит в разработке и внедрении:

- алгоритма диагностики дисфункции иммунной системы у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ на этапах постановки диагноза и проведения лечения;
- модели прогнозирования инфекционных эпизодов у пациентов с ОЛ в периоде постцитостатической цитопении при наличии установленных факторов риска
- метода риск-адаптированного подхода к заместительной терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения;

- стратегии планирования вакцинации от вакциноуправляемых инфекций, таких как гриппа, пневмококковой инфекции и инфекции, вызванной вирусом Sars-CoV-2.

Результаты исследования внедрены в практическую работу гематологических отделений государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», гематологическое отделение для взрослых в Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», учебный процесс на кафедре клинической гематологии и трансфузиологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Имеются акты о внедрении результатов исследования в работу учреждений здравоохранения и образования.

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 способствует увеличению длительности безинфекционного периода заболевания и снижению расхода антибактериальных лекарственных средств на фоне специфической терапии. Установление сроков начала вакцинопрофилактики против вируса гриппа, пневмококковой инфекции и вируса Sars-CoV-2 по эпидемическим показаниям с хронологическим разделением блоков химиотерапии и вакцинации у пациентов с ОЛ позволяют предупредить развитие этих инфекций и, соответственно, снизить число госпитализаций и финансовых расходов, ассоциированных с пребыванием пациента в стационаре.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати. По теме диссертационного исследования опубликовано 22 научные работы, в том числе 6 статей в научных рецензируемых журналах, соответствующих требованиям пункта 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» и 1 статья в республиканском сборнике научных статей, общим объемом 4,71 авторских листа; 5 материалов конференций, съездов, симпозиумов, в том числе 3 – на международных конференциях, 2 – на республиканских; 9 тезисных докладов в сборниках материалов конференций. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению.

Анализ научных работ соискателя и их содержание показал, что публикации отражают все разделы диссертационного исследования и основные ее результаты, что свидетельствует о достаточной степени опубликованности материалов работы. Материалы опубликованных работ соответствуют теме диссертации. Таким образом, требования ВАК Республики Беларусь, предъявляемые к опубликованию результатов диссертационного исследования, Герасимович Ольгой Владимировной выполнены в полном объеме.

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 2014 г.

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 актуальностью выбранной темы диссертации, уровнем поставленной цели и степенью выполнения задач, объемом и значимостью проведенных исследований, широким набором современных методов исследования, высокой научной и практической значимостью полученных результатов, значимым личным вкладом соискателя.

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

1. Каковы критерии вторичного иммунодефицита у онко-гематологических больных использовались в работе? Отличаются ли они от международных?

2. Чем отличаются понятия «вторичный иммунодефицит у онко-гематологических больных» и «химиоиндуцированная иммуносупрессия»?

3. В работе использовался термин «гаммаглобулинопатия». Составная часть «-патия» - это, согласно Современному словарю иностранных слов и Большой российской энциклопедии, означает заболевание или способ лечения. Заболевание – это болезнь, недуг (словарь Ушакова). Каковы были критерии установления у пациента гаммаглобулинопатии? Как определялась функция IgG?

4. Цель работы «Повысить эффективность диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ». В чем же заключалась эффективность диагностики? И что Вы рекомендуете для этого?

5. Свидетельствует ли установленная Вами эффективность вакцинации пациентов с ОЛ об отсутствии у них вторичного иммунодефицита, т.к. оценка серологической реакции на вакцинацию, в частности против пневмококковой инфекции, является одним из основных критериев вторичного иммунодефицита, особенно при нормальном уровне IgG?

Заключение

Диссертационная работа Герасимович Ольги Владимировны «Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и

переливание крови, является завершённым, самостоятельно выполненным квалификационным научным исследованием, проведённым на высоком научно-методическом уровне и содержащим новые научно обоснованные результаты.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 19, 20 Главы 3 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 г. № 190, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

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 онкогематологии, использование которых обеспечивает решение важной прикладной задачи: улучшение результатов лечения взрослых пациентов с ОЛ, включающих:

- установление, что фактором риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении у пациентов с ОЛ является снижение уровня IgG в сыворотке крови равное 3,99 г/л и более для пациентов с ОМЛ и равное 2,51 г/л и более для пациентов с ОЛЛ при сравнении до и после проведения специфического лечения;

- определение независимых предикторов развития инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении: наличие у пациента на момент постановки диагноза ОЛ фебрильной температуры тела, локального инфекционного процесса, выделение со слизистой зева или ануса этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp);

- разработку и внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики дисфункции иммунной системы и метода риск-адаптированного подхода к заместительной терапии препаратами иммуноглобулинами для внутривенного введения у пациентов с ОЛ, получающих индукционный курс полихимиотерапии, что позволяет снизить вероятность развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении;

- обоснование потенциальной возможности проведения вакцинации пациентам с ОЛ через 60 дней от начала индукционной терапии.

Официальный оппонент,
заместитель директора по контролю качества
медицинской помощи, медицинских экспертиз
государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии,
кандидат медицинских наук, доцент

Углова Т.А.

