ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук Семеновой Елены Владимировны на диссертационную работу Шубиной Татьяны Сергеевны на тему: «Технологии эндоскопической визуализации в комплексной диагностике кишечной формы реакции «трансплантат против хозяина» у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.11. Детская хирургия (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

1. Актуальность диссертационной работы

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом терапии гематологических, онкологических и ряда генетических заболеваний у детей. Основной фокус трансплантационной проблематики в настоящий момент смещен в сторону повышения безопасности алло-ТГСК за счет профилактики и лечения осложнений, обусловленных технологией выполнения данной процедуры. Несмотря на значительные успехи в этой области, риск развития тяжелых осложнений, среди которых особое место занимают острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) и вирусные инфекции, по-прежнему лимитирует выживаемость данной категории пациентов. Очень часто у детей в посттрансплантационном периоде отмечаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дифференциальная диагностика поражения ЖКТ после алло-ТГСК представляет серьезную клиническую проблему. Такое осложнение трансплантации, как энтероколит, может быть следствием и острой РТПХ, и инфекционного (прежде всего вирусного) процесса. Поскольку лечение этих состояний кардинально различается, ошибочная трактовка симптомов ведет к неадекватной терапии и ухудшению прогноза.

В этиопатогенетической верификации энтероколита ключевую роль играет эндоскопическое исследование нижних отделов ЖКТ. Тем не менее, в литературе отсутствуют четкие критерии, позволяющие на основании визуальных изменений слизистой оболочки толстой и подвздошной кишки достоверно диагностировать именно острую РТПХ в педиатрической практике.

Несмотря на то, что гистологическое подтверждение считается обязательным для постановки диагноза РТПХ, его прогностическая и дифференциально-диагностическая ценности остаются предметом дискуссий. Ряд исследователей рассматривают апоптоз эпителиоцитов и деформацию кишечных крипт как характерные признаки острой РТПХ. Однако другие эксперты указывают на неспецифичность этих изменений, которые могут быть индуцированы также режимом кондиционирования, вирусными инфекциями или лекарственной терапией. Таким образом, проблема поиска и систематизации надежных гистологических и эндоскопических маркеров острой РТПХ кишечника у детей остается нерешенной.

В связи с вышеперечисленным диссертационная работа Шубиной Татьяны Сергеевны, посвященная разработке алгоритма ранней диагностики реакции трансплантат против хозяина с поражением нижних отделов желудочно-кишечного тракта на основании данных илеоколоноскопии у детей после аллогенной трансплантации стволовых клеток, является чрезвычайно актуальной и имеет высокую научную и практическую значимость.

2. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Все научные положения, изложенные в диссертационной работе Шубиной Татьяны Сергеевны, аргументированы, обоснованы и достоверны.

Необходимую степень достоверности результатов диссертационной работы обеспечили научно обоснованные цель и задачи исследования, обширный клинический материал и адекватный выбор современных методов исследования.

Исследование позволило усовершенствовать раннюю эндоскопическую диагностику кишечной РТПХ у детей после трансплантации за счет внедрения в практику новых визуальных критериев и методик.

Научной новизной характеризуются следующие положения диссертационной работы. Впервые показано, что визуализация изменений архитектоники слизистой оболочки, напоминающих «апельсиновую корку» (отек, рыхлая или зернистая поверхность), а также дефектов слизистой оболочки может быть использована как способ ранней диагностики интестинальной формы острой РТПХ у детей после алло-ТГСК.

Собственные данные получены автором в ходе выполнения корректно сформулированных протоколов исследования с применением современных лабораторных методов, значимо повышающих научную ценность результатов.

Данная диссертационная работа не только вносит определенный вклад в науку, но и обладает высокой степенью практической значимости, которая заключается в оптимизации диагностики поражение ЖКТ после ТГСК:
во-первых, разработан новый алгоритм эндоскопического обследования с применением современных технологий для лучшей визуализации при осмотре слизистой кишечника;
во-вторых, выявлен ключевой диагностический и прогностический критерий РТПХ ЖКТ — «апельсиновая корка» (отек, зернистость), очаговая гиперемия и поверхностные и глубокие дефекты слизистой толстой кишки, обнаружение которых является основанием для того, чтобы начать или

усилить терапию РТПХ, не дожидаясь результатов гистологии (которая обычно занимает несколько дней);

в-третьих, обосновано расширение зоны осмотра: кроме исследования толстой кишки (колоноскопия), необходимо заходить в подвздошную кишку (илеоскопия). Так как визуализация атрофии ворсинок в этом отделе имеет высокую чувствительность (94,4%) для прогноза тяжести заболевания;

в-четвертых, определен прогностический маркер: выявлено, что деструкция крипт в подвздошной кишке значимо влияет на показатели 3-х летней выживаемость детей с ЖКТ о.РТПХ после алло-ТГСК (55 % против 84 %; p=0,042),

в-пятых, пересмотрена роль апоптоза: апоптоз считался специфическим маркером РТПХ. Данное исследование опровергает это: у 44,4% детей апоптоз был еще до алло-ТГСК. Поэтому для подтверждения диагноза РТПХ нужна совокупность клинических, эндоскопических и морфологических признаков.

3.Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций сформулированных Татьяной Сергеевной, подтверждается достаточным значительным объемом проанализированного литературного материала, большим количеством клинического материала, достаточным объемом использованных методов диагностики, выполненных на базе отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 и отдела эндоскопии отделения онкологии и детской хирургии (с 2024 г. – отделение эндоскопии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (НМИЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.

В ходе проведенного исследования Шубиной Татьяной Сергеевной была выполнена диагностическая эндоскопия 89 детям с клиническими проявлениями энтероколита, развившегося в посттрансплантационном периоде. В группу исследуемых вошли пациенты, которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2018 по 2023 гг.

На основе результатов комплексного обследования (гистология, вирусология) 89 пациентов, непосредственно включенных в исследование, были стратифицированы на 4 группы: с изолированной острой РТПХ (n=12), изолированным вирусным энтероколитом (n=8), сочетанным поражением (n=61) и хронической РТПХ с вирусной ко-инфекцией (n=8). Методология соответствовала принципам ICH-GCP.

В работе Шубиной Т.С. были использованы клинико-инструментальные (УЗИ, КТ, эндоскопия), лабораторные (клинический и биохимический анализы крови, вирусологическое исследование) и статистические методы. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Положения, выносимые на защиту, базируются на собственных результатах, которые были получены с применением соответствующих задачам исследования статистических методов. Сформулированные выводы логично вытекают из полученных результатов исследования и отвечают поставленным задачам. Рекомендации основаны на собственных результатах и соответствуют данным научной литературы.

4.Значимость для науки полученных в диссертационном исследовании результатов

Научный поиск Татьяны Сергеевны был направлен на восполнение существующих пробелов в диагностическом алгоритме оРТПХ с поражением

ЖКТ у детей, что подтверждает целесообразность и высокую научную значимость выполненного исследования.

Представленная в диссертационном исследовании Шубиной Т.С. инновационная модель ранней диагностики кишечной РТПХ, непосредственно влияет на тактику ведения пациентов и как следствие этого на долгосрочную выживаемость.

Научная ценность диссертационной работы заключается в оптимизации эндоскопической визуализации признаков острой РТПХ: последовательное применение современных эндоскопических технологий (i-scan, хромоэндоскопия) с использованием индигокармина целенаправленно улучшает выявление специфичного признака «апельсиновой корки».

Значимыми для науки и практики являются исследования, выполненные автором, по созданию оперативного клинического протокола. Модель позволяет перейти от длительного ожидания гистологии к быстрому решению: при выявлении характерной макроскопической картины тактика определяется сразу по результатам вирусологии биоптатов, сокращая время до лечения.

Доказана высокая диагностическая и прогностическая ценность рутинной илеоскопии. Оценка состояния ворсинок ТОПК (с чувствительностью 94,4%) и анализ архитектоники крипт предоставляют критически важную информацию для определения тяжести процесса и долгосрочного прогноза. Собственные данные получены автором в ходе выполнения корректно сформулированных протоколов исследования с применением современных лабораторных методов, значимо повышающих научную ценность результатов.

Таким образом, предложенный подход трансформирует эндоскопию из чисто диагностической процедуры в инструмент оперативного управления

терапией, направленный на улучшение исходов у детей после трансплантации.

Полученные автором диссертационной работы теоретические и методические разработки дифференцированного подхода к тактике ведения детей после алло-ТГСК могут быть использованы в работе отделений онкологии, эндоскопии и детской хирургии. Внедрены в образовательные программы подготовки специалистов педиатрического профиля.

Научное исследование Шубиной Т.С. имеет огромное значение для дальнейших научных изысканий в педиатрии и детской хирургии, имеющих цель улучшить показатели выживаемости у детей после алло-ТГСК.

5.Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Целью диссертационной работы Шубиной Татьяны Сергеевны стала разработка алгоритма ранней диагностики реакции трансплантат против хозяина с поражением нижних отделов желудочно-кишечного тракта на основании данных илеоколоноскопии у детей после аллогенной трансплантации стволовых клеток. Структура и объем диссертации отвечают целям и задачам исследования.

Диссертация Шубиной Т.С. традиционно построена (введение, обзор, методы, результаты, заключение, выводы, приложения). Изложена на 162 страницах, содержит 18 таблиц, 29 рисунков (в том числе наглядных фотографий слизистой кишечника, сделанных в ходе эндоскопических исследований) и список из 280 источников.

Во «Введении» отражена актуальность исследуемой проблемы, четко сформулирована цель и вытекающие из нее задачи исследования, представлена научная новизна и практическая ценность полученных результатов.

В Главе 1, посвященной обзору литературы, изложены современные позиции ведущих отечественных и зарубежных исследователей в отношении

современных представлений о причинах возникновения, диагностике и методах лечения РТПХ. Обзор литературы свидетельствует о несомненной актуальности предпринятого автором исследования и необходимости решения поставленных задач. Анализ отечественной и зарубежной литературы, проведенный автором, свидетельствует о глубоком понимании проблемы. Татьяна Сергеевна отмечает, что, несмотря на многолетнюю историю применения эндоскопических технологий в педиатрии, возможности внутрипросветной визуализации при ведении пациентов после алло-ТГСК реализованы не в полной мере.
В работе подчеркивается существенный разрыв между степенью изученности вопроса у взрослых пациентов и в педиатрической популяции. Если для взрослых исследователями предложены такие эндоскопические паттерны, как «апельсиновая корка», «красные пятна» и различные типы дефектов слизистой оболочки, то в отношении детей подобные систематизированные данные в доступной литературе фактически отсутствуют.
Автор обоснованно указывает на дефицит отечественных работ в данной области, отмечая их преимущественно описательный характер. Кроме того, диссертантом выделен важный дискуссионный аспект — диагностическая ценность илеоскопии и значимость такого маркера, как атрофия ворсинок терминального отдела подвздошной кишки.

В Главе 2 диссертантом дано описание программы и контента на основании определения принципов формирования клинических групп. Методологическая глава детально описывает дизайн исследования и методы анализа.

Ключевые результаты сосредоточены в Главе 3, где разработаны и систематизированы эндоскопические критерии РТПХ толстой кишки у детей, предложен метод ранней диагностики через оценку изменений толстой кишки, напоминающих апельсиновую корку, и визуализацию атрофии

ворсинок подвздошной кишки, установлена прогностическая роль эндоскопических и морфологических маркеров для исходов лечения. Изложение материала ведется на высоком научном уровне.

Для оптимизации помощи пациентам с подозрением на РТПХ после алло-ТГСК Татьяной Сергеевной создан алгоритм, описанный в Главе 3, позволяющий принимать решение о лечении пациента сразу после колоноскопии за несколько дней до получения гистологии. Основой для выбора тактики становится эндоскопически выявляемый комплекс: рыхлая слизистая с феноменом «апельсиновой корки», что совместно с результатами срочного вирусологического исследования дает врачу достаточно информации для старта терапии. Сокращение диагностического окна при тяжелых степенях реакции напрямую влияет на выживаемость.

Заключение полностью отражает основные положения диссертации и позволяет оценить весь объем работы, проведенной диссертантом по изучению данной темы. Представленные данные имеют не только научный, но и практический интерес.

Выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы результатами проведённой работы.

Диссертация читается с большим интересом и открывает перспективы для дальнейшего развития направления.

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Результаты исследования представлены в форме устных докладов на пяти научно-образовательных мероприятиях.

Содержание и оформление автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы.

6.Замечания и вопросы:

Принципиальных замечаний и возражений материалы диссертации не вызывают.

1.Выполнялась ли гастродуоденоскопия пациентам с энтероколитом, развившимся в посттрансплантационном периоде?

2.У 44,4% обследованных пациентов обнаружили апоптоз до алло-ТГСК. Явилось ли это основанием для назначения пациентам в качестве препарата для профилактики о.РТПХ – ведолизумаба?

7. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Шубиной Татьяны Сергеевны на тему: «Технологии эндоскопической визуализации в комплексной диагностике кишечной формы реакции «трансплантат против хозяина» у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», выполненная под руководством доктора медицинских наук Лохматова Максима Михайловича и доктора медицинских наук Балашова Дмитрия Николаевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.11. Детская хирургия (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулированы и обоснованы положения, содержащие решение поставленной научной задачи по оптимизации ранней диагностики поражения нижних отделов ЖКТ у детей после аллогенной трансплантации стволовых клеток, что позволяет своевременно скорректировать тактику лечения.

По актуальности темы, объему клинического материала, новизне полученных результатов, практической значимости работы диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук. Шубина Т.С. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.11. – Детская хирургия (медицинские науки), 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета (шифр научной специальности 3.1.21. Педиатрия) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

_____ /Семенова Елена Владимировна/

Подпись декана педиатрического факультета, доктора медицинских наук, профессора Семеновой Елены Владимировны «ЗАВЕРЯЮ»

Подпись руки заверяю: Семенова Е.В.
Специалист по кадрам
М.А.Пищелёва
" " 20 г.

ОТДЕЛ КАДРОВ

«28» 04 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Индекс, почтовый адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

e-mail: info@1spbgmu.ru . Телефон: +7 (812) 338-78-95