ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора, доктора медицинских наук,
ХОЛОСТОВОЙ ВИКТОРИИ ВАЛЕРЬЕВНЫ
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).

Актуальность диссертационной работы

Актуальность диссертационной работы 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, не вызывает сомнений.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является высокоэффективным методом терапии детей с гематологическими и иммунодефицитными заболеваниями. В тоже время её успех по-прежнему ограничивается высоким риском развития тяжелых осложнений.

Ключевыми проблемами в посттрансплантационном периоде являются реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и оппортунистические инфекции, в первую очередь вирусные. Особую сложность представляет поражение желудочно-кишечного тракта, поскольку симптомы энтероколита после трансплантации могут быть проявлением как острой кишечной РТПХ, так и инфекционного процесса. Установление точной причины жизненно важно, так как тактика лечения в этих случаях принципиально противоположна.

В диагностике поражений ЖКТ центральное место занимает эндоскопическое исследование с биопсией. Несмотря на это, в литературе практически отсутствуют чёткие описания специфических эндоскопических признаков, которые позволили бы достоверно визуально отличить идентифицировать острую РТПХ.

Даже гистологическое исследование, являющееся золотым стандартом верификации, не даёт однозначного ответа. Хотя классическими морфологическими критериями РТПХ считаются апоптоз эпителиоцитов и деформация кишечных крипт, эти же изменения могут быть вызваны токсическим действием кондиционирующей терапии или вирусным воздействием. Таким образом, отсутствие патогномоничных гистологических маркеров приводит к тому, что проблема точной и своевременной диагностики острой кишечной РТПХ после алло-ТГСК у детей остаётся нерешённой.

Учитывая все вышесказанное, актуальность диссертационного исследования Шубиной Татьяны Сергеевны обусловлена необходимостью разработки алгоритма ранней диагностики реакции «трансплантат против хозяина» с поражением нижних отделов ЖКТ у детей, перенёсших аллогенную трансплантацию стволовых клеток. Предложенный алгоритм, основанный на результатах илеоколоноскопии, обладает высокой практической значимостью.

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

Положения и выводы диссертации Шубиной Т.С. базируются на фундаментальных положениях, концепциях, гипотезах и подходах к оптимизации ранней диагностики острой РТПХ у детей после алло-ТГСК.

В исследовании соискатель корректно использует современные лабораторные технологии и методы статистического анализа.

Информационно-эмпирическая основа исследования Шубиной Татьяны Сергеевны представлена данными обследования достаточного числа пациентов с энтероколитом, развившимся после алло-ТГСК (n=89), что позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов.

Научная достоверность и обоснованность теоретических положений, результатов, выводов, предложений и рекомендаций диссертационного исследования Шубиной Т.С. определяются теоретико-методологической аргументированностью, полнотой охвата научных концепций, качественным анализом данных обследования всей когорты пациентов с энтероколитом после алло-ТГСК.

Шубиной Т.С. разработан новый клинический алгоритм для пациентов после алло-ТГСК с подозрением на РТПХ, ключевым элементом которого является эндоскопическое выявление сочетания признаков: симптома «апельсиновой корки» на фоне рыхлой слизистой оболочки. Это позволяет определить дальнейшую терапевтическую тактику непосредственно после проведения колоноскопии и получения результатов вирусологического исследования биоптатов, без ожидания данных гистологии. Разработанный свином диссертации подход обеспечивает критически важное сокращение времени до начала лечения при тяжелых формах РТПХ, что повышает шансы на спасение жизни пациента.

Текст диссертационной работы организован логическими блоками (дизайн, выборка, методы, группы, этика). В диссертационном исследовании четко указаны критерии включения (дети с энтероколитом после ТГСК, которым делали колоноскопию). Обоснованность результатов исследования и научных положений базируется на логике описания групп, при которой добавлены уточняющие слова («изолированная», «комбинированное», «сопутствующий»), чтобы природа каждой группы была сразу понятна.

Последовательность и логика в изложении текста и структурировании материалов работы, систематизация результатов исследования позволили

автору добиться целостности диссертации и обеспечить аргументированность выводов и положений.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов

Проведенная работа по оптимизации ранней диагностики кишечной РТПХ у детей после алло-ТГСК позволила достичь следующих ключевых результатов. Для раннего выявления острой РТПХ впервые доказана диагностическая значимость таких визуальных признаков, как: специфическое изменение рельефа слизистой («апельсиновая корка», «панцирь черепахи»); наличие дефектов (эрозий) слизистой оболочки.

Разработана усовершенствованная методика визуализации, для повышения точности диагностики обосновано и внедрено применение хромоэндоскопии с индигокармином (0,4%) с целью четкого выявления признака «апельсиновой корки».

Сформулирована новая патогенетическая гипотеза, выдвинуто и обосновано положение о различном происхождении эндоскопических признаков: «апельсиновая корка» чаще указывает на вирусную этиологию или тяжелое иммунное воспаление, а поверхностные дефекты — на иммунное поражение (РТПХ).

Научным достижением диссертационной работы Татьяны Сергеевны является введение новых диагностических понятий в илеоскопии. Предложены критерии дифференциации «истинной» и «ложной» атрофии ворсинок ТОПК, что повышает информативность осмотра подвздошной кишки и улучшает диагностику РТПХ. Оба состояния отражают тяжелое морфологическое повреждение.

Предметом активного научного интереса Шубиной Т.С. стало выявление прогностического гистологического маркера. Статистически доказано, что деструкция крипт в подвздошной кишке стала независимым

прогностическим фактором: кумулятивная выживаемость в группе с этим признаком составила 0,55 против 0,84 в группе без него (p=0,042).

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки

Полученные соискателем результаты являются значимыми для науки, так как в диссертационной работе научно обоснована модель оптимизации эндоскопической диагностики РТПХ нижних отделов ЖКТ у детей после алло-ТГСК, объединяющая эндоскопические и морфологические критерии, которая позволяет улучшить раннее выявление, тактику ведения и прогноз у детей с кишечной РТПХ после алло-ТГСК.

Диссертация Шубиной Т.С. является комплексным научным исследованием, в котором на большом количестве наблюдений разработан и внедрен в клиническую практику стандартизированный 3-этапный эндоскопический протокол (белый свет → узкий спектр → хромоэндоскопия с индигокармином), повышающий детализацию осмотра.

Научная значимость результатов диссертационной работы Татьяны Сергеевны заключается, прежде всего, в создании клинического алгоритма раннего выявления РТПХ: обнаружение эндоскопического комплекса «рыхлая слизистая + апельсиновая корка» служит основанием для немедленного начала терапии, не дожидаясь гистологии, что жизненно важно при тяжелом течении иммунного поражения кишки.

Теоретические и методические разработки, представленные в диссертации Шубиной Т.С., имеют научную значимость, внося существенный вклад в обоснованность проведения илеоскопии. Осмотр и биопсия подвздошной кишки — обязательный компонент обследования. Визуальная атрофия ворсинок ТОПК — чувствительный (94,4%) прогностический признак тяжести и глубины повреждения.

В ходе исследования Татьяной Сергеевной определен ключевой прогностический маркер – деструкция крипт в биоптате подвздошной кишки, расцененный как значимый гистологический предиктор неблагоприятного исхода заболевания.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационное исследование Шубиной Татьяны Сергеевны концептуально, целостно, соответствуют установленным требованиям. Работа построена по традиционной схеме и включает введение, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов, главу с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы из 280 источников (65 отечественных и 215 зарубежных). Объем диссертации составляет 162 страницы, текст проиллюстрирован 18 таблицами и 29 рисунками.

Во введении представлена актуальность выбранной темы и степень ее разработки, четко сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования и приведены данные об апробации работы.

Обзор литературы включает детальное освещение проблемы. В этой Главе дан компетентный анализ современных взглядов отечественных и зарубежных авторов на патогенез, диагностику и терапию острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

В главе, посвященной материалам и методам исследования, диссертант представляет характеристику обследованных детей с энтероколитом, описывает использованные методы диагностики и статистического анализа. Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале. Всего за период 2020-2023 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведено 827 алло-ТГСК, из них у 397 (48,0%) – выполнена Т-клеточная деплеция: парциальная (в объеме TCR-αβ деплеции) или полная (в объеме

CD34-позитивной селекции). В диссертационной работе Шубиной Т.С. обследовано 89 пациентов, которые на основании комплексного обследования были разделены на 4 группы: группа 1 (n=12; 13,5%) – изолированная острая РТПХ (без вирусного поражения); группа 2 (n=8; 9,0%) – изолированный вирусный энтероколит (РТПХ не подтверждена); группа 3 (n=61; 68,5%) – сочетанное поражение (острая РТПХ + вирусная инфекция); группа 4 (n=8; 9,0%) – хроническая РТПХ с сопутствующим вирусным поражением.

В работе были использованы клинико-инструментальные (УЗИ, КТ, эндоскопия), лабораторные (клинический и биохимический анализы крови пациентов, 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.

Центральная часть работы (Глава 3) посвящена результатам применения внутрипросветной эндоскопии для диагностики РТПХ нижних отделов ЖКТ у детей после алло-ТГСК. В ней систематизированы эндоскопические критерии поражения слизистой оболочки толстой кишки, изложена методика визуализации атрофии ворсинок подвздошной кишки для ранней диагностики и проведена оценка прогностической роли эндоскопических и морфологических маркеров РТПХ для исходов лечения. Глава написана высоконаучным языком. Полученные результаты обоснованы современными методами статистического анализа.

В заключении полученные результаты подвергнуты всестороннему и глубокому анализу, сопоставлены с современными научными работами, выполненными российскими и зарубежными авторами по данной тематике, что позволило диссертанту с высокой степенью обоснованности сформулировать основные положения и выводы диссертации, которые полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на конференциях различного уровня, опубликованы в виде 3-х печатных работ в журналах, включенных в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Работа является завершенной и логичной. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций, неоспорима.

Заключение

Таким образом, диссертация 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 наук по специальностям: 3.1.11. Детская хирургия (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в рамках которой успешно решена актуальная научная задача — на основании результата илеоколоноскопии разработан алгоритм ранней диагностики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с поражением нижних отделов желудочно-кишечного тракта после аллогенной трансплантации стволовых клеток. По своей актуальности, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в

действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата, а ее автор Шубина Татьяна Сергеевна 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, врач-детский хирург отделения гнойной хирургии(шифр научной специальности 3.1.11. Детская хирургия) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы.

_____/Холостова Виктория Валерьевна/

Подпись врача-детского хирурга отделения гнойной хирургии, доктора медицинских наук, профессора Холостовой В.В. «ЗАВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы

_____/Горчинова Дина Казбековна/

«30» апреля 2026 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы

Почтовый адрес: 123001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15.

e-mail: dgkb13@zdrav.mos.ru; Телефон: +7 (499) 254-73-72.