«Утверждаю»
Проректор по научной работе
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.б.н., профессор, профессор РАН,
Ребриков Денис Владимирович

«07» мая 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы 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», представленной 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

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается жизненно важным и часто единственным методом радикального лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также с врожденными иммунодефицитами. Несмотря на значительный прогресс в технологиях трансплантации, вопросы, связанные с ее эффективностью и долгосрочной безопасностью, продолжают оставаться в фокусе современных исследований и клинической практики.

В структуре посттрансплантационных осложнений два ключевых патологических процесса — реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и реактивация оппортунистических вирусных инфекций — представляют наибольшую угрозу успешности лечения.

Дифференциальная диагностика причин энтероколита у реципиентов алло-ТГСК представляет собой одну из наиболее сложных клинических задач. Это связано с выраженным сходством симптоматики между острой РТПХ кишечника и инфекционными поражениями ЖКТ. Данное обстоятельство создает серьезные диагностические трудности, поскольку терапевтические подходы к лечению этих состояний (усиление или, наоборот, снижение иммуносупрессии) являются принципиально различными. Следовательно, ошибочная диагностика может привести к неадекватному лечению и резкому ухудшению прогноза для пациента.

В качестве ключевого инструмента для сужения дифференциально-диагностического ряда выступает эндоскопическое исследование нижних отделов ЖКТ, включающее колоноскопию с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. Однако, несмотря на рутинное применение этой методики, в современной медицинской литературе, как отечественной, так и международной, ощущается острый дефицит систематизированных данных о специфических эндоскопических паттернах, характерных именно для острой кишечной РТПХ у педиатрических пациентов.

Согласно современным стандартам, верификация диагноза острой РТПХ невозможна без патоморфологического исследования биоптатов. Тем не менее, роль гистологии не ограничивается подтверждением диагноза, и среди ученых и клиницистов ведутся активные дискуссии о прогностической ценности различных морфологических признаков для ранней диагностики и оценки тяжести РТПХ.

Существует два основных противоречащих друг другу взгляда на гистологическую диагностику РТПХ. Сторонники первой точки зрения выделяют в качестве патогномоничных признаков характерную триаду: апоптоз эпителиоцитов крипт, их деформацию и нарушение архитектоники. Оппоненты утверждают, что эти изменения не являются специфичными, поскольку могут быть индуцированы целым рядом других факторов: токсическим действием режима кондиционирования (химио- и лучевой терапии), непосредственным цитопатическим влиянием вирусных инфекций (например, ЦМВ) и даже некоторыми видами иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, на сегодняшний день проблема идентификации достоверных и специфичных патоморфологических маркеров, позволяющих однозначно дифференцировать кишечную РТПХ от других причин колита у детей после алло-ТГСК, остается актуальной и нерешенной научно-клинической задачей. Ее решение требует проведения дальнейших масштабных проспективных исследований с применением современных методов диагностики.

Исходя из вышеперечисленного, актуальность диссертационного исследования Шубиной Т.С., посвященного 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 сомнения.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования обоснована, прежде всего, тем, что в ходе исследования была разработана и оптимизирована методика ранней эндоскопической диагностики интестинальной формы острой РТПХ у детей после алло-ТГСК, основу которой составили идентификация специфических эндоскопических признаков и оценка их прогностической ценности.

Впервые установлен и научно обоснован тот факт, что для ранней диагностики острой РТПХ могут быть использованы определенные макроскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки: нарушения архитектоники, визуально определяемые как картина «апельсиновой корки» или «панциря черепахи» (за счет отека крипт и зернистости), а также наличие дефектов слизистой оболочки. Для улучшения визуализации ключевого признака «апельсиновой корки» научно обоснована и внедрена методика хромоэндоскопии с распылением 0,4% раствора индигокармина.

В рамках диссертационной работы Шубиной Т.С. сформулирована оригинальная гипотеза, уточняющая патогенез макроскопических изменений при энтероколите, согласно которой признак «апельсиновой корки» в большей степени коррелирует с вирусным или тяжелым иммунным поражением, тогда как поверхностные дефекты слизистой более характерны для иммунного (РТПХ) генеза.

Значимым вкладом является введение в клиническую практику новых диагностических концепций при илеоскопии: «истинной» и «ложной» атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК). Их выявление свидетельствует о серьезных морфологических нарушениях (выраженный отек, деструкция, апоптоз), причем «ложная» атрофия является потенциальным предшественником «истинной».

Значимость для науки полученных автором диссертации результатов

Значимость проведенной соискателем научно-исследовательской работы определяется, в первую очередь, разносторонним материалом и значительным объемом исследования по 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.

Предложенная комплексная модель, основанная на интеграции макро- и микроскопических признаков поражения кишечника, направлена на оптимизацию эндоскопической диагностики РТПХ у детей после алло-ТГСК. Внедрение разработанной модели в клиническую практику потенциально способно привести к улучшению раннего выявления патологии, своевременному началу патогенетической терапии и, как следствие, к повышению общей выживаемости пациентов.

Несомненный научный интерес представляют результаты значительной по объему части работы по разработке нового трехэтапного алгоритма эндоскопического осмотра: этап 1 – стандартный осмотр в белом свете; этап 2 – осмотр в режиме виртуальной эндоскопии (NBI, i-scan и др.) для оценки сосудистого рисунка и структуры слизистой; этап 3 – контактная хромоэндоскопия с распылением 0,4% раствора индигокармина, что доказано повышает четкость визуализации ключевого маркера «апельсиновая корка».

Разработан и внедрен протокол действий, основанный на обнаружении во время колоноскопии комбинации признаков: «апельсиновой корки» на фоне рыхлой (отечной) слизистой оболочки, позволяющий немедленно, еще до получения гистологического заключения, назначить превентивную терапию на основе данных вирусологического исследования биоптатов, критически сократив время до начала лечения при тяжелых формах РТПХ, что напрямую влияет на прогноз.

Другая принципиальная находка диссертационной работы – расширенный диагностический протокол с обязательной илеоскопией.

Доказана необходимость проведения не только колоноскопии, но и обязательного осмотра терминального отдела подвздошной кишки (илеоскопии) с биопсией.

Не менее важной научной составляющей диссертационной работы является визуальная оценка атрофии ворсинок ТОПК, которая показала высокую диагностическую эффективность для прогноза тяжести поражения: чувствительность — 94,4%, специфичность — 53,3%, общая точность — 68,8% (AUC=0,739).

Основным инструментом прогноза, подтвержденным статистически, признана деструкция крипт слизистой подвздошной кишки. Показано, что ее наличие ассоциируется со статистически значимым снижением кумулятивной выживаемости (0,55 против 0,84 у пациентов без данного признака; p=0,042), что определяет высокую клиническую значимость этого критерия.

Совокупность перечисленных находок позволяет сделать заключение о научной ценности диссертационной работы, которая заключается, прежде всего, в том, что Татьяне Сергеевне удалось оптимизировать эндоскопическую диагностику РТПХ нижних отделов ЖКТ у детей после алло-ТГСК на основании идентификации макро- и микроскопических признаков поражения кишечника, что позволит своевременно начать терапию и, как результат, повысить выживаемость детей после алло-ТГСК. Собственные данные получены автором в ходе выполнения корректно сформулированных протоколов исследования при использовании современных лабораторных методов, значимо повышающих научную ценность результатов.

Тем самым, значимость для науки данных, полученных Шубиной Т.С., заключается в существенном расширении знаний о механизмах формирования макроскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки при энтероколите иммунного и сочетанного генеза, что позволяет прогнозировать интестинальную форму острой реакции трансплантат против хозяина у детей после аллогенной трансплантации стволовых клеток, своевременно назначить лечение и повысить выживаемость детей после алло-ТГСК.

Личный вклад автора

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд автора. Диссертант принимала непосредственное участие в выборе направления исследования. Автором проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций, предложена тематика и разработан дизайн научного исследования, определены цели и задачи исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертант лично осуществляла набор фактического материала, сбор анамнестических данных, принимала участие в клиническом, инструментальном обследовании пациентов. Шубина Т.С. лично проводила эндоскопический осмотр детей с подозрением на острую РТПХ после алло-ТГСК.

Автор самостоятельно провела систематизацию полученных результатов, их статистическую обработку, сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации. Диссертант лично участвовала в подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные научные и практические данные внедрены в работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области "Областная детская клиническая больница", Центр детской онкологии

и гематологии.

Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы практикующими врачами педиатрами, детскими хирургами и эндоскопистами, а также послужат научно-практической базой для дальнейших исследований и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий в области педиатрии и детской хирургии.

Важность и практическую значимость результатов диссертационного исследования Шубиной Т.С. для практической медицины нельзя переоценить. Применение созданной автором клинически ориентированной и высокоинформативной модели оптимизации диагностики кишечной формы острой РТПХ будет напрямую влиять на выживаемость.

В отделах эндоскопии отделений онкологии и детской хирургии у детей после алло-ТГСК целесообразно использовать новый трехэтапный эндоскопический алгоритм визуализации кишки: 1) стандартный осмотр в белом свете, 2) режим узкого спектра (NBI, i-scan) для повышения качества отображения сосудистого рисунка и поверхностных структур, 3) хромоэндоскопия с индигокармином для контрастирования рельефа слизистой. Системный подход повысит детализацию осмотра и снизит вероятность пропуска ранних изменений.

В диссертационной работе Шубиной Т.С. отмечается методическое усовершенствование, которое следует взять на вооружение всем детским эндоскопистам онкологических отделений. Доказано, что распыление 0.4% индигокармина через спрей-катетер существенно улучшает визуализацию ключевого эндоскопического критерия — «апельсиновой корки». Это превращает субъективный признак в более объективный и воспроизводимый.

Автором разработан новый клинический алгоритм ведения пациента, при котором тактика определяется сразу после колоноскопии и получения данных вирусологического исследования на основании эндоскопических признаков («апельсиновой корки» на фоне рыхлой слизистой). При этом особую

ценность для практической медицины представляет ускорение диагностики, так как нет необходимости ждать результатов гистологии несколько дней. Алгоритм интегрирует эндоскопическую картину и данные вирусологического исследования биоптатов (на CMV, аденовирус и др.), что позволяет быстро исключить или подтвердить вирусную инфекцию и при необходимости начать терапию РТПХ. Важным показателем диссертационного исследования является клинический результат, а разработанный алгоритм – это «окно возможностей» для спасения жизни пациентов с выраженной РТПХ за счет раннего начала лечения.

В диссертационной работе Шубиной Т.С. подтверждена целесообразность расширения зоны эндоскопической оценки, поскольку обоснована необходимость обязательной илеоскопии с биопсией подвздошной кишки, а не только колоноскопии. Это критически важно, так как в подвздошной кишке возможно выявление новых макро- и микроскопических маркеров РТПХ. Атрофия ворсинок терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК) определена автором как высокочувствительный (94.4%) эндоскопический маркер для прогнозирования тяжести гистологических изменений. Значение AUC равное 0.739 подтверждает хорошую прогностическую способность и целесообразность масштабирования рекомендаций Шубиной Т.С. Деструкция крипт подвздошной кишки идентифицирована как ключевой прогностический маркер исхода заболевания после трансплантации.

Предложенная в диссертационной работе модель переводит диагностику острой кишечной РТПХ из пассивно-выжидательной (ожидание гистологии) в активную, оперативную и целенаправленную. Модель, предложенная для использования в широкой клинической практике, строится на трех столпах: стандартизация (четкий трехэтапный протокол осмотра), ускорение (решение на основе эндоскопии и вирусологии, без ожидания гистологии), углубление (обязательная илеоскопия, оценка новых визуальных и гистологических маркеров).

Данное исследование представляет собой комплексный и практико-ориентированный подход, который имеет все предпосылки для того, чтобы стать новым стандартом комплексной диагностики кишечной РТПХ у детей после аллогенной ТГСК.

Публикации по теме диссертации

По материалам проведенных исследований опубликованы 5 печатных работ: в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Шубиной Т.С. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, включающего 280 источника, в том числе 65 отечественных и 215 иностранных. Текст изложен на 162 страницах, иллюстрирован 18 таблицами и 29 рисунками.

Во введении диссертации обоснована актуальность исследования, отражены научная новизна, практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту, приведены сведения о публикациях.

В обзоре литературы автор компетентно приводит анализ современных представлений о патогенезе, диагностике и методах лечения острой реакции трансплантат против хозяина.

В главе «Материалы и методы» представлено описание современных методов исследования, использованных автором, даны характеристики основных групп обследованных детей, а также описаны методы статистической обработки полученных данных.

Основная часть Главы 3 посвящена результатам внутрипросветной эндоскопии в качестве диагностического метода реакции «трансплантат против хозяина» нижних отделов желудочно-кишечного тракта у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В Главе описаны эндоскопические критерии повреждения слизистой оболочки толстой кишки у детей с подозрением на острую РТПХ, а также изложены данные эндоскопической визуализации атрофии ворсинок терминального отдела подвздошной кишки с целью ранней диагностики острой РТПХ, дана оценка влияния эндоскопических и морфологических маркеров острой реакции «трансплантат против хозяина» на исходы лечения детей, перенесших алло-ТГСК. Глава написана в научном стиле с использованием современных методов анализа.

Заключение полностью отражает основные положения диссертации и позволяет оценить весь объем работы, проведенной диссертантом по изучению данной темы.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из проведенной работы. Диссертация читается с большим интересом. Важность проведенных автором исследований как с научных, так и с практических позиций, неоспорима.

Содержание и оформление автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы.

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

Обоснованность сформулированных соискателем положений определяется комплексным методологическим подходом к 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, подтверждается достаточным количеством клинического

материала, достаточным объемом использованных методов диагностики и лечения. Все научные положения и выводы, изложенные в диссертационной работе, аргументированы, обоснованы и достоверны.

Работа выполнена в рамках ретро- и проспективного сравнительных исследований. Сбор данных осуществлялся методами клинического наблюдения, инструментального обследования и лабораторного анализа в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (ICH-GCP) и принципами доказательной медицины.

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 данное исследование была включена когорта из 89 пациентов, перенесших алло-ТГСК в период с 2018 по 2023 год в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Критерием включения было наличие клинической картины энтероколита, потребовавшей эндоскопического обследования нижних отделов ЖКТ для дифференциальной диагностики острой РТПХ и вирусной инфекции.

В диссертационном исследовании Шубиной Т.С. методом нелинейной логистической регрессии определена комбинация наиболее эффективных диагностических маркеров острой РТПХ (дни от ТГСК, отсутствие очаговой гиперемии и визуализация рыхлой слизистой оболочки кишки при колоноскопии, признаки апоптоза в гистологическом заключении), на основании которой разработана модель идентификации сочетанного поражения слизистой оболочки толстой кишки после алло-ТГСК. Оценка информативности полученной модели проведена путем расчета значений псевдо-R^2 Найджелкерке и AUC (площади под кривой).

Также в диссертационной работе автором получены данные вирусологического исследования образца стула методом ПЦР на Enterovirus, Adenovirus, Rotavirus (A, B, C), Norovirus, CMV, HHV-VI, EBV и C. difficile (токсины A и B), позволившие автору определить вид повреждения кишки

(иммунный, вирусный, смешанный), что способствовало ранней диагностике РТПХ и повлияло на тактику ведения пациентов.

Достоверность данных базируется на достаточном объеме проведенных исследований. Результаты получены на сертифицированном и откалиброванном оборудовании. Для обработки данных автором использованы адекватные статистические методы.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальные замечания по диссертационной работе отсутствуют. Единичные замечания носят рекомендательный характер и не влияют на научную и практическую ценность данной работы.

Заключение

Таким образом, 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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – 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.

Работа полностью соответствует требованиям п.9-14 «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 медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.11. Детская хирургия (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Шубиной Татьяны Сергеевны обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ИНОПР и кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (протокол № 29 от «04» мая 2026 года).

Заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Доктор медицинских наук, профессор
Пампура Александр Николаевич

Кандидат медицинских наук, врач-детский хирург детского хирургического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева. Доцент кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.
Тарасова Дарья Сергеевна

Ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, кандидат медицинских наук
Сидорова Наталья Валерьевна

Ученый секретарь диссертационного совета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ
кандидат медицинских наук, доцент
Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
117513, г. Москва, ул. Островитянова д. 1
E-mail: rsmu@rsmu.ru. Телефон: +7 (495) 434-14-22