

Однakoмeнa
27.05.2025
Гepacимoвич O.O.

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по
поликлинической работе
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

А.В. Жарикова

19 мая 2025 года

ОТЗЫВ

оппонирующей организации Государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и
экологии человека» на диссертационную работу Герасимович Ольги
Владимировны «Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного
иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.21 – гематология и переливание крови

В соответствии с п. 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 №180), п.п. 38, 44, 45 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 №19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19708.2022 №2), на основании решения совета по защите диссертаций Д 03.03.01 при государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» от 16.04.2025 в соответствии с приказом директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (далее – ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») от 25.04.2025 № 184-од, проведено расширенное заседание Ученого совета (научное собрание, протокол № 5) при участии членов Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», сотрудников лабораторий эпидемиологии, радиационной защиты, клинических исследований, отраслевой лаборатории научно-диагностических исследований, сотрудников клинических отделений: отделения аллергологии и иммунопатологии, онкологического гематологического отделения для детей и гематологического отделения для взрослых, отделения трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии, отделения функциональной диагностики и радионуклидных методов исследования, гинекологического отделения, и отделения ультразвуковой диагностики ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» по

обсуждению диссертации 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 (медицинские науки).

Председатель научного собрания: заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., профессор В.М. Мицура.

Эксперт по диссертации: врач-детский онколог-гематолог (заведующий) онкологического гематологического отделения для детей ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.м.н. доцент Ирина Парфирьевна Ромашевская.

Секретарь: ученый секретарь ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н. Наталия Николаевна Веялкина.

Заседание состоялось 19 мая 2025 года в 12.00. На заседании присутствовало 39 человек, из них: докторов медицинских наук 2 человека, докторов биологических наук 1 человек, кандидатов медицинских наук 18 человек, кандидатов биологических наук 6 человек, кандидатов сельскохозяйственных наук 1 человек, кандидатов технических наук 1 человек, без степени 10 человек. На научном собрании О.В. Герасимович представила доклад по диссертации, содержащий основные результаты исследований. Соискателю заданы вопросы, на которые получены полные ответы. Диссертация выполнена под научным руководством ведущего научного сотрудника научного отдела государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», к.м.н., доцента Искрова Игоря Александровича.

В выступлении эксперта по диссертации И.П. Ромашевской, врача-детского онколога-гематолога (заведующего) онкологического гематологического отделения для детей ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.м.н., доцента были изложены основные положения проекта отзыва диссертации, в котором отражены следующие разделы.

Актуальность

Вторичные иммунодефициты (ВИД) занимают центральное место в онкогематологической практике, являясь ключевым фактором инфекционных осложнений. Ранняя диагностика и профилактика иммунодефицитов имеют решающее значение для снижения риска инфекционных осложнений и смертности. Оптимизация лечения включает тщательную клиническую и лабораторную оценку, учет факторов риска, вакцинацию, антибактериальную терапию и определение показаний для заместительной терапии иммуноглобулином. Перспективными остаются разработка алгоритмов риск-

адаптированной терапии, оптимизация сроков введения иммуноглобулинов и внедрение протоколов мониторинга инфекций на разных этапах лечения. Актуальной задачей современной онкогематологии является выявление факторов риска инфекционных процессов, разработка алгоритма диагностики дисфункции иммунной системы и создание метода риск-адаптированной заместительной терапии иммуноглобулинами для пациентов с острыми лейкозами (ОЛ). Выбранная тема диссертационной работы О.В. Герасимович является актуальной, с чётко сформулированными целями и задачами, имеющими научное обоснование и высокий уровень новизны, и имеет большое прикладное значение в практическом здравоохранении.

Соответствие содержания 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 своему названию, цели, задачам, положениям, выносимым на защиту, содержанию, полученным результатам исследования, сделанном на их основании заключении с выводами и практическими рекомендациями полностью соответствует специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, отрасли «Медицинские науки» и профилю совета по защите диссертаций Д 03.03.01 при государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Научный вклад диссертанта в решение научной задачи подтверждается представленными в работе результатами. Так, впервые автором изучен иммунологический профиль у пациентов с ОЛ и разработан алгоритм диагностики дисфункции иммунной системы у пациентов с ОЛ на этапах манифестации заболевания и проведения специфической терапии. Впервые у пациентов с ОЛ в атаке заболевания установлены новые факторы риска развития инфекционных процессов в периоде цитопении после проведения цитостатического лечения.

Автором доказана прогностическая значимость снижения уровня IgG в сыворотке крови равная 3,99 г/л и более у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и равная 2,51 г/л и более у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после проведения специфического лечения по сравнению с исходным уровнем как фактора риска развития инфекционных

осложнений в периоде постцитостатической цитопении. Доказана эффективность разработанной модели прогнозирования инфекционных эпизодов у пациентов с ОЛ в периоде постцитостатической цитопении при наличии установленных факторов риска.

Обосновано применение разработанного эффективного метода риск-адаптированного подхода к медицинской профилактике и лечению вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ с помощью заместительной терапии иммуноглобулинами.

Впервые обоснована стратегия планирования вакцинации от вакциноуправляемых инфекций на основании изучения динамики показателей субпопуляции лимфоцитов у пациентов с ОЛ на этапах интенсивной терапии.

Таким образом, научные результаты, выносимые на защиту, обладают высокой научной значимостью.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук

На основании результатов выполненных исследований в соответствии с научными положениями, выносимыми на защиту, получены принципиально новые результаты, представляющие научную ценность, а именно:

1. Впервые разработан алгоритм диагностики дисфункции иммунной системы у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ на этапах постановки диагноза и проведения лечения.

2. Установлены для пациентов с ОЛ на этапе манифестации заболевания новые факторы риска развития инфекционных процессов в периоде цитопении: локальный инфекционный процесс, фебрильная температура тела, контаминация слизистых этиологически значимой микрофлорой (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*).

3. Доказана прогностическая значимость снижения уровня IgG в сыворотке крови равная 3,99 г/л и более у пациентов с ОМЛ и равная 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.

4. Доказана эффективность разработанной модели прогнозирования инфекционных эпизодов у пациентов с ОЛ в периоде постцитостатической цитопении при наличии установленных факторов риска.

5. Впервые разработан метод риск-адаптированного подхода к медицинской профилактике и лечению вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ с помощью заместительной терапии иммуноглобулинами.

6. Впервые обоснована стратегия планирования вакцинации от сезонных вакциноуправляемых инфекций на основании изучения динамики показателей субпопуляции лимфоцитов у пациентов с ОЛ на этапах интенсивной терапии.

Научная значимость результатов диссертации подтверждается публикациями полученных результатов в отечественных и зарубежных научных изданиях.

Представленную работу отличает ее большая практическая направленность. В результате исследований, выполненных автором в диссертационной работе, разработана модель прогнозирования инфекционных эпизодов у пациентов с ОЛ в периоде постцитостатической цитопении при наличии установленных факторов риска, разработан эффективный метод риск-адаптированного подхода к медицинской профилактике и лечению вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ с помощью заместительной терапии иммуноглобулинами, обоснована стратегия планирования вакцинации от вакциноуправляемых инфекций на основании изучения динамики показателей субпопуляции лимфоцитов у пациентов с ОЛ на этапах интенсивной терапии.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ содержания диссертации и автореферата, опубликованных работ, приложений, презентации результатов исследований на конференциях и съездах, а также специальность и квалификация соискателя (врач-гематолог первой квалификационной категории), позволяют заключить, что Герасимович О.В. является квалифицированным научным работником, способным глубоко обрабатывать и интерпретировать полученные результаты и литературные сведения, формулировать обоснованные выводы и заключения. Диссертант полностью соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Конкретные рекомендации по возможному использованию результатов и выводов диссертации

Практическое использование результатов диссертационной работы Герасимович О.В. подтверждается инструкцией по применению №117-1223, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 18.12.2023 «Метод медицинской профилактики приобретенного иммунодефицита у пациентов с острым лейкозом», которая предназначена для врачей-гематологов. Разработанный метод способствует увеличению

длительности безинфекционного периода заболевания и снижению расхода антибактериальных лекарственных средств на фоне специфической терапии улучшить качество оказания медицинской помощи в Республике Беларусь пациентам с ОЛ.

Автором предложен алгоритм стратификации пациентов с ОЛ на группы риска по развитию инфекционных эпизодов на основании выявления установленных факторов риска на этапе манифестации заболевания и в периоде цитопении после проведения цитостатической терапии, позволяющий применять персонифицированный подход в проведении заместительной терапии иммуноглобулином в качестве медицинской профилактики инфекционных осложнений. Установленные сроки начала вакцинопрофилактики с хронологическим разделением блоков химиотерапии и вакцинации у пациентов с ОЛ позволяют предупредить развитие вакциноуправляемых инфекций и, соответственно, снизить число госпитализаций и финансовых расходов, ассоциированных с пребыванием пациента в стационаре.

Экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования Герасимович О.В. заключается в улучшении качества оказания медицинской помощи в Республике Беларусь пациентам с ОЛ.

Таким образом, анализ представленной работы позволяет сделать положительное заключение о научной, практической и экономической значимости результатов диссертационного исследования, внедрение которых будет способствовать решению важной научной проблемы – повышению эффективности лечения пациентов с ОЛ путем оптимизированного индивидуального подхода к медицинской профилактике инфекционных осложнений на основе выявленных прогностических факторов.

Результаты диссертации могут быть использованы в практической деятельности врачи-гематологами, а также в обучении аспирантов и студентов медицинских вузов.

Результаты исследований внедрены в практическую работу гематологических отделений государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», гематологическое отделение для взрослых ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», учебный процесс на кафедре клинической гематологии и трансфузиологии ИПК и ПКЗ учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Имеются акты о внедрении результатов исследования в работу учреждений здравоохранения и образования.

Вопросы и замечания по диссертационной работе

В процессе анализа диссертации Герасимович О.В. существенных замечаний, влияющих на научно-практическую значимость работы и ее общую положительную оценку, не возникло. При чтении диссертации возник ряд вопросов:

- В тексте встречаются опечатки, терминологические и стилистические неточности. Так, к сезонным вакциноуправляемым инфекциям (грипп, COVID-19), отнесена и пневмококковая инфекция, которая не является сезонной инфекцией. На с.49 «выполнялся посев... со стенок зева и области ануса» – зев и анус представляют собой отверстия (правильнее говорить о слизистой ротоглотки и прямой кишки).

- В Приложении Б приводятся Алгоритмы комплексной диагностики дисфункции иммунной системы у пациентов с ОЛ. Были ли внедрены данные алгоритмы в практическое здравоохранение?

- На рисунке 5.4 нет подписи на оси абсцисс и представленные риски развития инфекционных осложнений (в тексте ниже – отношение шансов) представляются максимальными в группе 2022 года, получавшими персонафицированную профилактику и лечение, что требует пояснения.

Указанные вопросы касаются лишь отдельных аспектов работы и не влияют на общую высокую оценку диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Герасимович Ольги Владимировны «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 самостоятельно выполненным научным исследованием, актуальным для практического здравоохранения. Работа посвящена улучшению результатов лечения пациентов взрослого возраста с ОЛ, алгоритм которого включает персонафицированный подход к проведению заместительной терапии иммуноглобулинами, позволяющий снизить частоту возникновения инфекционных осложнений и, как результат, улучшить показатели бессобытийной и общей выживаемости у пациентов данной группы. Применение индивидуального подхода к проведению заместительной терапии иммуноглобулином позволяет уменьшить долю возникновения инфекционных осложнений у пациентов с ОЛ, а также оптимизировать и снизить расходы при назначении антибактериальной терапии. Диссертация содержит современные научно-обоснованные

результаты, совокупность которых является этапным достижением в развитии специальности «гематология и переливание крови».

Доказательность научных положений и выводов свидетельствует о высокой научной и профессиональной квалификации автора. Оформление диссертационной работы соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь.

Работа О.В. Герасимович по своей научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пункты 20 и 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь № 560 от 17.11.2004 г. (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180), а соискатель достоин искомой степени.

Ученая степень кандидата медицинских наук Герасимович О.В. может быть присуждена за:

- установление фактора риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении у пациентов с ОЛ: 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;

- выявление независимых предикторов развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении: фебрильная температура тела ($U=178,0$; $p=0,0289$), локальный инфекционный процесс ($U=164,5$; $p=0,0138$), выделение этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*) в результате микробиологического исследования материала со слизистой зева ($U=176,5$; $p=0,0267$) или ануса ($U=167,0$; $p=0,0159$) на этапе постановки диагноза острого лейкоза;

- разработку и внедрение в клиническую практику метода риск-адаптированного подхода к заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с ОЛ, позволяющего снизить вероятность развития инфекционного эпизода в период постцитостатической цитопении у пациентов, получающих индукционный курс полихимиотерапии;

- обоснование целесообразности проведения вакцинации пациентов с ОЛ через 60 дней от индукционной терапии, что снижает частоту эпизодов фебрильной нейтропении, пневмонии, инфекции COVID-19.

Диссертация Герасимович Ольги Владимировны «Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами» по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови рекомендуется к защите в Совете по защите диссертаций Д 03.03.01 при государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Отзыв принят открытым голосованием.

В голосовании приняли участие 29 человек, из них: докторов медицинских наук 2 человека, докторов биологических наук 1 человек, кандидатов медицинских наук 18 человек, кандидатов биологических наук 6 человек, кандидатов сельскохозяйственных наук 1 человек, кандидатов технических наук 1 человек. Результаты голосования: «за» – 29, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Председатель научного собрания –
заместитель директора по научной работе ГУ
«РНПЦ РМиЭЧ», доктор медицинских наук,
профессор



В.М. Мицура

Эксперт –
врач-детский онколог-гематолог (заведующий)
онкологического гематологического
отделения для детей ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»,
к.м.н., доцент



И.П. Ромашевская

Секретарь заседания –
ученый секретарь ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н.



Н.Н. Веялкина

Подписи В.М. Мицуры, И.П. Ромашевской, Н.Н. Веялкиной удостоверяю.

