

Отзыв на автореферат диссертационной работы
Новиковой Анны Александровны
на тему: «Инфекционные осложнения у больных с впервые
диагностированной множественной миеломой при проведении
противоопухолевой терапии», представленной к защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.21 – гематология и переливание крови.

Диссертационная работа Новиковой Анны Александровны посвящена изучению частоты и характера инфекционных осложнений у больных множественной миеломой (ММ) при проведении современной противоопухолевой терапии.

Инфекции занимают одно из ключевых мест в структуре смертности больных с миеломой. По данным различных наблюдательных и эпидемиологических исследований, частота фатальных инфекций колеблется в значительных пределах. Наиболее достоверными следует считать данные регистров с максимальным охватом популяции больных. Работа автора сфокусирована, прежде всего, на пациентах со впервые выявленной миеломой. По данным Шведского регистра, включающего 9253 пациента, в течение первых 2 месяцев после установления диагноза погибло 916 пациентов (9.9%); из них каждый пятый пациент 204 (22.2%) от инфекции. К году после установления диагноза погибло 2474 пациентов (26.7%), из них от инфекций 555 пациентов (22.4%). Таким образом, инфекции становятся причиной смерти у 5,9% больных в течение года, считая от общего числа пациентов со впервые выявленной миеломой. В шведском регистре учтены все пациенты, в том числе пациенты с тлеющей миеломой. Таким образом, в группе пациентов, нуждающихся в лечении частота инфекций будет еще выше.

По данным регистров, общая выживаемость пациентов с миеломой растет. Это связано с появлением новых препаратов, в том числе леналидомида, помалидомида, карфилзомиба, даратумумаба и элотузумаба. При этом, смертность от инфекций остается неизменной на протяжении десятилетий. Замещение химиотерапии более эффективными таргетными препаратами будет усиливать эту тенденцию. С другой стороны, отсутствие снижения частоты инфекций, несмотря на применение таргетных препаратов, может говорить о том, что они не решают проблему тяжелого

иммунодефицита, а возможно, и усугубляют какие-то аспекты иммунной недостаточности. В этой связи, характеристика инфекций у больных с миеломой в настоящее время приобретает особое значение. Таким образом, работа более чем актуальна.

В исследование включено 174 пациента со впервые диагностированной ММ. Медиана времени за пациентами составила 5,6 месяцев (разброс от 1,9 до 49,4 месяцев). Из этих пациентов в качестве противорецидивной терапии 68 получали режимы с леналидомидом, 22 с рибомустином и 34 – режимы «спасения». Автором проведена характеристика возникших инфекций и анализ факторов, ассоциированных с инфекциями. Особенное значение уделено инфекциям после первого курса. Это очень важно, поскольку при опухолях, облигатно ассоциированных со вторичным иммунодефицитом, такими как миелома и хронический лимфолейкоз, проведение химиотерапии повышает риск развития инфекций в 6 – 9 раз в сравнении с базовым уровнем. При этом базовый уровень инфекций, до терапии первой линии в три раза выше, чем в сопоставимом по полу и возрасту контроле. Именно это объясняет столь высокую смертность в первые 2 месяца и в первый год. И действительно, по данным автора, инфекции в первом курсе развились у 49% больных, подавляющее большинство случилось вне нейтропении. Этот факт показывает нам несовершенство современных рекомендаций по профилактике инфекций у пациентов с онкологическим заболеваниями: большая часть рекомендаций привязана к нейтропении. После того, как в лечении миеломы перестал использоваться режим VAD, нейтропения, как фактор, значительно утратила свое значение. Напротив, достоверное значение на выборке из 174 пациентов по развитию инфекций в многовариантном анализе имели статус по шкале ECOG 3-4 балла, назначение антибиотиков в течение месяца до противоопухолевой терапии, перевод из другого стационара и III стадия по ISS. Сегодня много говорится о том, что широкое использование антибиотиков влечет за собой развитие рефрактерности к ним. Профилактическая антибактериальная терапия должна рассматриваться у узкого контингента пациентов с крайне высоким риском развития тяжелых инфекций. ECOG 3 – 4 сильно сужает выборку больных. По моему мнению, этим пациентам необходимо проводить первичную профилактику бактериальных инфекций с помощью антибиотиков. Любопытным является и связь между назначением антибиотиков до госпитализации с риском инфекций. Это опять возвращает нас к

данным больших регистров, где показано, что сам по себе факт инфекции, возникшей на ранних этапах болезни до начала терапии, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Клиническая манифестация тяжелого иммунодефицита – биологический маркер неблагоприятного прогноза и неблагоприятного течения опухоли. Миелома в таких случаях ассоциируется с более высоким риском развития инфекций. Эта же мысль подтверждается ассоциацией инфекций со стадией III ISS, полученной автором.

Автором проведен мониторинг колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями. Колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами была выявлена у 25 (36,8%) из 68 больных при поступлении и появилась в динамике еще у 23 пациентов. В большинстве случаев выявлялись штаммы Enterobacterales с продукцией БЛРС. Статистически значимыми факторами колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами у больных ММ при поступлении в сравнении с больными без колонизации данными бактериями оказались применение антибиотиков в течение последнего месяца до госпитализации в «НМИЦ гематологии» (40% против 11,6%, $p=0,01$) и наличие анемии с концентрацией гемоглобина ниже 100 г/л (60% против 32,6%, $p=0,04$). Колонизация полирезистентными грамотрицательными бактериями слизистой оболочки кишечника у больных ММ не отразилась на частоте и характере инфекционных осложнений; это может объясняться редкостью возникновения мукозита при современных схемах терапии миеломы и сравнительно небольшой выборкой пациентов.

Следует обратить внимание на объем проведенной работы. Суммарно дана характеристика инфекций в более, чем 1500 курсах терапии у 174 пациентов. Полученные данные, конечно, имеют большое значение и могут служить основанием для дальнейших исследований, в которых главной целью исследования станет профилактика инфекций антибиотиками, вакцинацией или заместительной терапией иммуноглобулинами.

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством включенных в исследование больных и значительным объемом выполненных исследований, что позволило корректно осуществить статистическую обработку данных. Статистический анализ проведен современными методами.

В результате проведенного исследования было продемонстрировано разнообразие инфекций у больных ММ при проведении современной противоопухолевой терапии, выявлено преобладание клинически и микробиологически доказанных инфекций. Детально изучены частота и характер инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса. Показано, что частота инфекций наиболее высока в группе рефрактерных пациентов, которым проводится терапия спасения. Показано, что у больных ММ, не достигших очень хороший частичный ответ и частичный ответ после четырех курсов противоопухолевой терапии, инфекционные осложнения возникают статистически значимо чаще в сравнении с больными, достигшими этот ответ. Все это сужает круг больных, нуждающихся в профилактике.

Диссертационная работа изложена на 113 страницах машинописного текста, включает в себя 33 рисунка и 23 таблицы. Список литературы представлен 107 источниками (из них 17 отечественных и 90 иностранных источников литературы). По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертационной работы представлены в материалах и докладах на IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018 г.), Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Амстердам, 2019 г.), Конгрессе европейского общества гематологов (Амстердам, 2019 г.).

Цель, задачи выполненной работы, а также выводы и практические рекомендации обоснованы, носят конкретный характер. Достоверность выводов, представленных в диссертационной работе Новиковой Анны Александровны, не вызывает сомнений, учитывая объем выполненных исследований, современную методологическую базу, проведенную обработку полученных результатов современными статистическими методами. Материалы автореферата изложены в соответствии с общепринятыми требованиями. Автореферат отражает основные положения диссертации и содержит необходимый для понимания сути работы иллюстративный материал. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Диссертация Новиковой Анны Александровны на тему: «Инфекционные осложнения у больных с впервые диагностированной множественной миеломой при проведении противоопухолевой терапии», выполненная под руководством профессора,

доктора медицинских наук Г.А. Клясовой и кандидата медицинских наук Е.О. Грибановой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для гематологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 года № 1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а ее автор, Новикова Анна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Доктор медицинских наук
(14.01.21 – гематология и переливание крови),
заведующий дневным стационаром Московского
городского гематологического центра при
ГКБ имени С.П. Боткина Департамента
Здравоохранения г. Москвы

Евгений Александрович Никитин

Дата 11.11.2019 г.

Подпись Евгения Александровича Никитина заверяю

