

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Новиковой Анны Александровны «Инфекционные осложнения у больных с впервые диагностированной множественной миеломой при проведении противоопухолевой терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

### **Актуальность темы диссертации**

Прогресс последних 15 лет терапии множественной миеломы (ММ) ассоциируется с применением новых препаратов (бортезомиб, леналидомид) и широким использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на то, что ММ остается неизлечимым заболеванием, медиана общей выживаемости пациентов в России в 2006 - 2016 гг. достигла 55 - 68 мес. и стала сопоставимой с таковой в странах Европы и Северной Америки. Несмотря на значительные успехи в лечении ММ, летальность остается высокой, а основными ее причинами являются инфекционные осложнения.

В литературе основная доля публикаций касается изучения характера инфекционных осложнений у больных ММ в целом, включая этап трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Число исследований по анализу инфекций невелико, а их результаты противоречивы. Часть исследователей отмечали, что применение новых противоопухолевых препаратов привело к расширению спектра возбудителей, увеличению частоты инфекционных осложнений, вызванных как бактериями, так и грибами, в другие, напротив, подчеркивали снижение риска инфекций. Во многих работах была продемонстрирована высокая вероятность реактивации герпесвирусной инфекции

при использовании программ противоопухолевой терапии, включающих ингибиторы протеасомы.

Цитостатическое воздействие, применяющееся у больных ММ в течение длительного времени, приводит к накоплению токсичности и усугублению иммунодефицита, увеличению риска развития инфекционных осложнений. По мере прогрессирования ММ накапливается тяжесть повреждения гуморального и клеточного звеньев иммунной системы. Инфекционные осложнения могут приводить к удлинению перерывов между курсами терапии, ухудшению результатов противоопухолевого лечения. Таким образом, актуальность диссертационной работы Новиковой Анны Александровны, которая посвящена изучению частоты и характера инфекционных осложнений у больных ММ при проведении современной противоопухолевой терапии, представляется несомненной.

### **Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций**

На большой группе пациентов ММ, включенных в исследование, детально изучены частота и характер инфекционных осложнений в период первого курса, на разных по конструкции схемах и линиях противоопухолевой терапии. Доказано, что частота инфекций является сопоставимой при программах противоопухолевой терапии на основе бортезомиба, леналидомида, бендамустина (20,3 - 27 %) и статистически значимо выше при программах терапии «спасения» (48%). Автором определена структура инфекционных осложнений при изученных программах противоопухолевой терапии, в которой ведущую позицию занимают пневмонии (54,9%), далее следуют инфекции мочевыводящих путей (24,7%) и герпесвирусные инфекции (22,9%). Доказано, что герпесвирусные инфекции доминируют в период проведения программ на основе бортезомиба, из них половина возникает в течение первых двух курсов. Впервые на российской популяции пациентов определены факторы, ассоциированные с развитием

инфекционных осложнений в период первого курса и на разных линиях противоопухолевой терапии.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования**

В результате проведенного исследования диссертантов выявлено преобладание клинически и микробиологически доказанных инфекций. Источник инфекции не удалось определить лишь для 4% имевших место инфекционных эпизодов. Исследование продемонстрировало разнообразие инфекций у больных ММ при проведении современной противоопухолевой терапии. Ведущими осложнениями явились пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и герпесвирусные инфекции. Кроме того, зарегистрированы такие тяжелые жизнеугрожающие осложнения, как бактериемия, пневмоцистная пневмония, инвазивный аспергиллез легких, листериозный менингит, диарея, ассоциированная с *Clostridioides difficile*. В ходе работы выявлено, что особенностью течения инфекционного процесса является отсутствие лихорадки, что было зарегистрировано у 28,2 % больных ММ с инфекцией в период первого курса. Показано, что развитие герпесвирусной инфекции при первых двух курсах бортезомибсодержащей терапии происходит статистически значимо чаще у больных, которые имели статус по шкале ECOG 3 - 4 балла при поступлении и получали антибиотики в течение месяца до начала противоопухолевого лечения. Несмотря на высокую долю колонизации полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника у больных ММ (84%), ее детекция не отражается на частоте и характере инфекционных осложнений при проведении противоопухолевой терапии.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертации

докладывались и обсуждались на российских и международных научных конференциях.

### **Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность и замечания по оформлению**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам, 5 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 107 источников (из них 17 отечественных и 90 иностранных источников литературы). Иллюстративный материал представлен в виде 33 рисунков и 23 таблиц.

Во введении охарактеризована проблема, актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическое значение проведенного исследования.

В обзоре литературы дана литературная справка, касающаяся аспектов проводимого исследования. Изложены современные данные по исследуемому вопросу, обсуждение причин и факторов, предрасполагающих к развитию инфекционных осложнений при ММ, отражены современные представления об иммунодефиците при ММ, риск развития инфекционных процессов, связанный с коморбидностью больных ММ и особенностями противоопухолевого воздействия. Обзор логично предваряет аспекты проведенного автором исследования.

В главе, посвященной материалам и методам, подробно изложена характеристика больных, включенных в исследование, достаточно описана методология, алгоритм обследования пациентов и примененные методы статистической обработки данных.

В главах результатов собственных исследований автором подробно представлены полученные данные, проведен их тщательный разбор, отражена частота, характеристика инфекционных осложнений, а также факторы,

ассоциированные с их развитием у больных ММ при госпитализации в «НМИЦ гематологии» и в период противоопухолевой терапии. Автором показано, достаточно высокая частота инфекционных осложнений в период первого курса противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой (49%), причем у немалой части больных (19%) инфекции были диагностированы еще до начала лечения. Среди инфекций ведущими были пневмонии (62,4%), далее следовали инфекции мочевыводящих путей (25,8%) и герпесвирусные инфекции (24,7%). Показана низкая частота лихорадки неясной этиологии, обусловленная с меньшей частотой тяжелых нейтропений при ММ, четким алгоритмом диагностического поиска и применением адекватных методов обследования пациентов.

Особый интерес представляет анализ частоты инфекционных осложнений в зависимости от линии противоопухолевой терапии: первая линия – программы на основе бортезомиба, вторая линия – программы на основе леналидомида, третья и последующие линии – программы, включающие бендамустин и курсы терапии «спасения». Отдельное внимание уделено изучению факторов, ассоциированных с развитием инфекционных осложнений в период первого курса и на разных линиях противоопухолевой терапии.

В заключительной главе представлены результаты проспективного исследования колонизации полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника больных ММ. Автором было показано, в спектре выделенных со слизистой оболочки кишечника полирезистентных микроорганизмов у больных, как при поступлении, так и в процессе лечения преобладали изоляты *Enterobacterales* с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра. Продемонстрировано, что колонизация полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника у больных ММ довольно высокая и достигает 84%, но это не отражается на частоте и характере инфекционных осложнений при проведении противоопухолевой терапии.

Диссертационная работа завершается разделом обсуждения полученных результатов, в котором выполнено их сопоставление с литературными данными. Замечаний по оформлению диссертационной работы нет. Автореферат полноценно представляет основные положения диссертации

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

Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Новиковой Анны Александровны, не вызывает сомнений, принимая во внимание объем выполненных исследований, современную методологическую базу, проведенную обработку полученных результатов современными статистическими методами. Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством включенных в исследование больных и значительным объемом выполненных исследований, что позволило корректно осуществить статистическую обработку данных. В исследование включено 174 больных с впервые диагностированной ММ, которым в течение периода наблюдения было проведено 1362 курса противоопухолевой терапии современными программами. Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов и статистической обработке данных нет.

### **Заключение**

Диссертация Новиковой Анны Александровны на тему «Инфекционные осложнения у больных с впервые диагностированной множественной миеломой при проведении противоопухолевой терапии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Г.А. Клясовой Г.А. и кандидата медицинских наук Грибановой Е.О. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научной задачи, определяющей контроль инфекционных осложнений у пациентов ММ, получающих современную химиотерапию, что имеет 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 сам автор, Новикова Анна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук (шифр 14.01.21 – гематология и переливание крови), профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России

07.11.2019



Семочкин С.В.

**Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:**

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им.

Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н.,

доцент



Милушкина О.Ю.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Тел.: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-14-22; e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), сайт: [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)