

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, заведующей отделением, ведущего научного сотрудника отделения клинической гематологии и иммунотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Митиной Татьяны Алексеевны на диссертацию 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

В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении множественной миеломы (ММ) благодаря включению в программы противоопухолевой терапии ингибиторов протеасомы и иммуномодулирующих препаратов. Однако, новые противоопухолевые препараты, наряду с цитостатическим эффектом, оказывают иммуносупрессивное воздействие, могут усугублять иммунодефицит и индуцировать развитие инфекционных осложнений.

В литературе основная доля публикаций касается изучения характера инфекционных осложнений у больных ММ в целом, включая этап трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Число исследований по этой проблеме невелико, а результаты противоречивы. В одних исследованиях было отмечено, что применение новых противоопухолевых препаратов привело к расширению спектра возбудителей, увеличению частоты инфекционных осложнений, вызванных как бактериями, так и грибами, в других, напротив, к их снижению. Во многих работах была продемонстрирована высокая вероятность реактивации герпесвирусной инфекции при использовании программ противоопухолевой терапии, включающих бортезомиб.

Несомненно, что современные программы терапии позволили повысить общую выживаемость больных ММ, тем не менее у большинства из них развиваются рецидивы, что требует последовательной смены линий противоопухолевого лечения.

Продолжительное цитостатическое воздействие приводит к накоплению токсичности и усугублению иммунодефицита, увеличению риска развития инфекций, причем в части случаев инфекционные осложнения приобретают персистирующий характер, и возникает необходимость в длительном применении противомикробных препаратов. Инфекции могут приводить к удлинению перерывов между курсами терапии, ухудшению результатов лечения и могут быть расценены как неблагоприятный прогностический фактор в общей выживаемости больных ММ. Инфекционные осложнения являются одной из основных причин летальности, особенно на ранних этапах лечения ММ. В этой связи, крайне важным является изучение частоты и характера инфекционных осложнений у больных ММ на разных линиях современной противоопухолевой терапии. Таким образом, актуальность диссертационной работы Новиковой Анны Александровны не вызывает сомнений.

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

Цель, задачи диссертационной работы, а также выводы и практические рекомендации обоснованы, носят конкретный характер. В исследование включено 174 больных с впервые диагностированной ММ, которым в течение периода наблюдения было проведено 1362 курса противоопухолевой терапии. 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, включая метод «анализа повторяющихся событий» (Recurrent events data analysis for product repairs) и осуществление проверки постоянства влияния изучаемых факторов во времени.

Научная новизна

В рамках проведенного диссертационного исследования детально изучены частота и характер инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса и на разных 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%). Показано, что у больных ММ, не достигших очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и частичного ответа (ЧО) после четырех курсов противоопухолевой терапии, инфекционные осложнения возникают статистически значимо чаще в сравнении с больными, имевшими объективный противоопухолевый ответ.

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.

Выявлены факторы, ассоциированные с развитием инфекционных осложнений в период первого курса и на разных линиях противоопухолевой терапии.

Ценность для науки и практики

В результате проведенного исследования было продемонстрировано разнообразие инфекций у больных ММ при проведении современной противоопухолевой терапии. Выявлено преобладание клинически и микробиологически доказанных инфекций, очаг инфекции не был определен только в 4% инфекционных эпизодов. Наряду с ведущими осложнениями, такими как пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и герпесвирусные инфекции, зарегистрированы бактериемия, пневмоцистная пневмония, инвазивный аспергиллез легких, листериозный менингит, диарея, ассоциированная с *Clostridioides difficile*.

В ходе работы выявлено, что особенностью течения инфекционного процесса является невысокая температура вплоть до нормальных цифр, достигающая 28,2% у больных ММ и инфекцией в период первого курса. Показано, что развитие герпесвирусной инфекции при первых двух курсах на основе бортезомиба происходит статистически значимо чаще у больных, имевших статус по шкале ECOG 3-4 балла при поступлении и получавших антибиотики в течение месяца до начала противоопухолевого лечения.

Колонизации полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника у больных ММ высокая и достигает 84%, но это 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 научных конференциях.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, а также материалам и методам, 5 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. 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).

Во введении автор представляет актуальность проблемы, обосновывает цель и задачи диссертационной работы.

Обзор литературы содержит анализ современных сведений по исследуемому вопросу, обсуждение причин и предпосылок развития инфекционных осложнений при ММ, современные представления об иммунодефиците при ММ, возможную связь инфекционных процессов и коморбидности больных ММ и типом лекарственной противоопухолевой терапии. Безусловно, тщательный анализ литературных данных свидетельствует о том, что проблема инфекционных осложнений у больных ММ требует детального углубленного изучения.

В главе «Материалы и методы» приведено описание структуры работы, разделенной на четыре части. Первая часть посвящена исследованию частоты и факторов риска развития инфекционных осложнений у больных с впервые диагностированной ММ при поступлении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России («НМИЦ гематологии») и в период проведения первого курса противоопухолевой терапии. Во второй и в третьей частях проводится изучение структуры инфекционных осложнений и факторов,

ассоциированных с их развитием, у больных ММ в зависимости от линии противоопухолевой терапии и длительности лечения. В четвертой части работы представлено исследование колонизации полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника больных ММ до противоопухолевой терапии и в процессе лечения. Подробно представлены характеристика больных, включенных в исследование, а также бактериологические, вирусологические и другие методы исследования, алгоритм обследования больных, тактика противомикробной терапии и статистическая обработка результатов.

Далее представлены главы собственных исследований (3 - 7), в которых отражена частота, характеристика инфекционных осложнений, а также факторы, ассоциированные с их развитием у больных ММ при госпитализации в клинику и в период противоопухолевой терапии, проводится анализ полученных результатов. Автором показано, что частота инфекционных осложнений в период первого курса противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой довольно высокая – 49 %, причем у 19 % больных инфекции были диагностированы 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, что связано как с меньшей частотой гранулоцитопении при ММ, так и четким алгоритмом диагностического поиска и применением адекватных методов обследования больных, позволяющих верифицировать возбудителя инфекции и ее локализацию.

Инфекционные осложнения были проанализированы, в том числе, в зависимости от линии противоопухолевой терапии, которые различались по типу препарата: первая линия – программы на основе бортезомиба, вторая линия – программы на основе леналидомида, третья и последующие линии – программы, включающие бендамустин и другие препараты (более или менее интенсивные). Отдельное внимание уделено изучению факторов, ассоциированных с развитием инфекционных осложнений в период первого курса и на разных линиях противоопухолевой терапии.

В главе 7 представлены результаты проспективного исследования колонизации полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника больных ММ. Было продемонстрировано, что более чем у трети больных (36,8 %) была колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными

граммотрицательными микроорганизмами при поступлении в стационар и выявлялась статистически значимо чаще у больных, которым проводили антибактериальную терапию в последний месяц до госпитализации и при наличии анемии. В спектре выделенных со слизистой оболочки кишечника полирезистентных микроорганизмов у больных как при поступлении, так и в процессе лечения преобладали изоляты Enterobacterales с продукцией беталактамаз расширенного спектра. При анализе применения антибиотиков в период первого курса противоопухолевой терапии у больных с колонизацией и без колонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией беталактамаз расширенного спектра была продемонстрирована сопоставимая эффективность антибиотиков и длительность их применения, включая карбапенемы. Не выявлено отличий в частоте и характере инфекционных осложнений у больных с колонизацией и без колонизации граммотрицательными полирезистентными бактериями.

Заключение завершает обсуждение результатов, полученных автором. Выводы, представленные в диссертации, соответствуют цели и задачам работы, полностью отражают ключевые результаты проведенного анализа.

Обоснованность положений 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.

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 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 (14.01.21 – гематология и переливание крови; 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология),
заведующая отделением, ведущий научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»
Дата 21.10.2019 г.

Митина Татьяна Алексеевна

Подпись Митиной Татьяны Алексеевны заверяю:

Ученый секретарь государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»,
кандидат медицинских наук

Куликов Дмитрий Александрович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, тел. 8 (499) 674-07-09, email: moniki@monikiweb.ru.