

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной и инновационной работе
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Матвеев В.Б.



30 октября 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы 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 выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Проблема профилактики и лечения инфекционных осложнений на сегодняшний день является актуальной и недостаточно изученной у больных гемобластозами. В последнее время благодаря внедрению новых препаратов, в частности ингибиторов протеасомы и иммуномодулирующих средств, значительно расширились возможности противоопухолевой терапии множественной миеломы (ММ). Негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов и развитие осложнений. И новые препараты, наряду с цитостатическим эффектом, оказывают иммуносупрессивное воздействие, часто могут индуцировать развитие инфекционных осложнений. Вероятность их развития первые полгода после

диагностики заболевания составляет от 20 до 55%. Инфекционные осложнения являются одной из основных причин летальности, особенно на ранних этапах лечения ММ. Разброс в оценке частоты инфекционных осложнений обусловлен неодинаковой интенсивностью программ противоопухолевой терапии, тяжестью состояния больных, включенных в исследование, продолжительностью периода наблюдения. Число исследований по этой проблеме невелико, а результаты противоречивы. Наблюдения, публикуемые зарубежными авторами, часто не отражают состояние проблемы в нашей стране. Нередко у нас и за рубежом различны диагностические подходы и тактика лечения, а факторы прогноза противоречивы и окончательно не изучены.

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. Вполне определено, что риск развития инфекций у этих пациентов значительно выше, а у части больных инфекционные осложнения приобретают персистирующий характер и неизбежна необходимость длительного применения противомикробных препаратов. Нередко приходится увеличивать интервалы между курсами лечения, снижать запланированные дозы противоопухолевых препаратов, что может ухудшить результаты лечения.

Увеличение числа пациентов относящихся к контингенту с факторами риска развития инфекций требует не только пристального внимания клиницистов к данной проблеме, но и разработки чётких рекомендаций по диагностике патологического состояния и ведению таких больных. Решение этой задачи позволит повысить качество жизни пациентов в период лечения и реабилитации, что представляет собой важную медико-социальную проблему. Изучение частоты и характера инфекционных осложнений у больных ММ на разных линиях современной противоопухолевой терапии является важным. В этой связи актуальность диссертационной работы Новиковой Анны Александровны не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационной работы были анализированы частота и характер инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса и на разных линиях противоопухолевой терапии.

Доказано, что частота инфекционных осложнений 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 наблюдались чаще в сравнении с больными, достигшими этот ответ ($p=0,05$).

Изучена структура инфекционных осложнений. При различных программах противоопухолевой терапии. Часто диагностировались пневмонии (54,9%). Инфекции мочевыводящих путей (24,7%) и герпес вирусные инфекции (22,9%) были отмечены реже.

Доказано, что герпес вирусные инфекции доминируют в период проведения программ на основе бортезомиба, из них половина возникает в течение первых двух курсов.

Наиболее высокая частота инфекционных осложнений регистрировалась у больных ММ в период первого курса (49%).

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

1. к независимым факторам в период первого курса терапии отнесены: статус по шкале ECOG 3-4 балла, III стадия ММ по ISS, применение антибиотиков до начала противоопухолевой терапии, перевод на лечение из другого стационара,

2. при всех анализируемых программах противоопухолевой терапии к независимым факторам риска следует отнести: наличие центрального венозного катетера (ЦВК) и анемию, корригирующую трансфузией эритроцитов.

Факторами, ассоциированными ($p < 0,01$) с увеличением среднего количества эпизодов инфекции в течение всего периода наблюдения, являются:

1. III стадия ММ по Durie-Salmon и ISS,
2. статус по шкале ECOG 3-4 балла,
3. наличие почечной недостаточности,
4. концентрация иммуноглобулинов класса М < 60 МЕ/мл.

В первые 6 месяцев противоопухолевой терапии такие факторы ($p < 0,05$), как: анемия (концентрация гемоглобина < 100 г/л), перевод на лечение из другого стационара, применение антибиотиков в течение месяца до начала противоопухолевой терапии, наличие инфекции при поступлении учащали количество эпизодов инфекции.

Результаты проведенной работы отражены в выводах, практических рекомендациях и в полной мере определяют решение поставленной цели исследования.

Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В результате исследования, проведенного Новиковой Анной Александровной, был представлен спектр инфекционных осложнений у больных ММ при различных линиях современной противоопухолевой терапии.

Выявлено преобладание клинически и микробиологически доказанных инфекций, очаг инфекции не определен только в 4% инфекционных эпизодов.

Наряду с часто наблюдаемыми осложнениями, такими как пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и герпес вирусные инфекции, были отмечены бактериемия, пневмоцистная пневмония, инвазивный аспергиллез легких, листериозный менингит, диарея, ассоциированная с *Clostridioides difficile*.

Особенностью течения инфекционного процесса является невысокая температура вплоть до нормальных цифр у 28,2% пациентов при наличии инфекции в период первого курса.

Среди герпес вирусных инфекций преобладают Herpes simplex (59,5%) и H. zoster (30,4%). Развитие герпес вирусной инфекции при первых двух курсах на основе бортезомиба происходит чаще у больных, имевших статус по шкале ECOG 3-4 балла при поступлении ($p=0,006$) и получавших антибиотики в течение месяца до начала противоопухолевого лечения ($p=0,003$), значимо реже – у больных ММ I стадии по ISS ($p=0,03$).

Вероятность колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами достигает 84%, но это не отражается на частоте и характере инфекционных осложнений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, могут быть применены в многопрофильных и гематологических стационарах, отделениях интенсивной терапии города Москвы и регионов России при лечении больных опухолями системы крови. Полученные данные могут быть использованы для продолжения исследовательской работы, в учебном процессе медицинских вузов и последипломного профессионального образования врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Новиковой Анны Александровны написана в соответствии с установленными требованиями, изложена на 113 страницах машинописного текста. Работа построена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа

иллюстрирована 33 рисунками и 23 таблицами. Список литературы включает 107 источников: 17 отечественных и 90 зарубежных.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения выбранного в диссертации направления докладывались и обсуждались на научных конференциях и отражены в публикациях автора.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертации. Каких-либо принципиальных возражений материалы диссертации, выдвинутые автором положения, поставленные задачи не вызывают. «Заключение» - раскрывает умение диссертанта анализировать собственные данные. Обсуждение результатов представлено четкой структурной организацией раздела. Дано широкое толкование научных результатов с привлечением данных литературы отечественных и зарубежных исследователей. Выводы сформулированы четко, достоверны, логично и обоснованно вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам.

Заключение

Диссертационная работа Новиковой Анны Александровны на тему: «Инфекционные осложнения у больных с впервые диагностированной множественной миеломой при проведении противоопухолевой терапии», является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством профессора, доктора медицинских наук Г.А. Клясовой и кандидата медицинских наук Е.О. Грибановой. В работе содержится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение в гематологии.

Представленная работа Новиковой Анны Александровны соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции сотрудников отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России № 10 от « 29 » октября 2019 г.

Старший научный сотрудник отделения
химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и
трансплантации костного мозга

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Минздрава России

д.м.н., профессор

 Ларионова В.Б.

Подпись д.м.н., проф. Ларионовой В.Б. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Минздрава России

к.м.н.





Кубасова И.Ю.

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Почтовый индекс: 115478, адрес: г. Москва, Каширское шоссе, д.24.

Тел.: +7 (499) 324-11-24

E-mail: larionova1951@yandex.ru