

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Бойкова Игоря Валерьевича на диссертационную работу Косичкиной Анастасии Борисовны на тему: **«Диагностика и стратификация риска инфекционных легочных осложнений после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями»**», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.1.25 – лучевая диагностика.

### Актуальность темы диссертации

Инфекционные поражения легких являются одними из самых распространенных осложнений при лечении пациентов со злокачественными заболеваниями лимфоидной и кроветворной тканей. На сегодняшний день, в исследовании пациентов с подозрением на пневмонию общепринятым методом выбора является компьютерная томография (КТ). При выявлении признаков инфекционного поражения легких по данным КТ, на следующем этапе диагностики проводится микробиологическое исследование биосубстратов. Однако, у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток проведение инвазивной процедуры не всегда возможно, кроме того нетипичные возбудители, поверхностная колонизация слизистой верхних дыхательных путей, длительность исследования и другие факторы приводят к ограничению возможностей лабораторных методов. Таким образом, исследование возможностей КТ в дифференциальной диагностике пневмоний различной этиологии является актуальной задачей. В современной литературе имеются весьма противоречивые данные о признаках характерных для бактериальной, грибковой или вирусной пневмоний. В частности, в большинстве исследований приведена характеристика рентгенологической

картины без сопоставления групп пациентов с инфекционными поражениями различной этиологии, не учитывается период развития клинической картины пневмонии на момент исследования, кроме того, нередко объединены больные имеющие различные причины иммуносупрессии. Эти факторы обуславливают необходимость дальнейшего, более детального изучения рентгенологических данных.

Не менее важной представляется задача выделить факторы риска развития и летального исхода пневмоний у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Определение предикторов неблагоприятного прогноза, в том числе, основываясь на результатах КТ позволит стратифицировать пациентов на классы летальности и своевременно скорректировать лечебные мероприятия.

Исходя из вышесказанного, очевидно, что тема диссертационного исследования Косичкиной Анастасии Борисовны, является весьма актуальной и направлена на решение важных для медицинской науки и практики задач.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации**

В основу диссертационного исследования положены данные о 174 пациентах с лимфопролиферативными заболеваниями, которым было проведено 200 курсов высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови на базе отделения гематологии химиотерапии с палатой интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные положения диссертационного исследования соответствуют паспортам специальностей 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.1.25 – лучевая диагностика.

Методические приёмы, использованные автором, современны и информативны. Данные, приведенные в работе, являются статистически значимыми и обработаны с использованием современных методов статистики.

Объем клинических наблюдений, высокий методический уровень исследования, корректное применение математических методов для статистической обработки материала убедительно свидетельствуют, что полученные результаты, основные научные положения и выводы исследования являются вполне достоверными и обоснованными.

По теме диссертации опубликовано 11 научных изданий, в том числе в 6 статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 5 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений и базируется на адекватности дизайна исследования, достаточном объеме представленного материала, современных методах исследования и корректной статистической обработке полученных данных.

На основании клинических и лабораторных данных автором выделены факторы риска развития и неблагоприятного исхода инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Впервые разработана практическая шкала для анализа прогноза и тяжести воспалительных изменений в легких у иммунокомпрометированных пациентов. Также, описаны рентгенологические особенности картины пневмоний у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и выявлены ранние и поздние признаки инфекционных поражений легких в зависимости от этиологического фактора.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты имеют безусловную научную новизну и практическую значимость. Поставленная цель достигнута, формулированные автором задачи решены, полученные выводы полностью соответствуют задачам исследования и отражают их решение.

## Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 64 рисунками. Список литературы включает 9 отечественных и 105 иностранных источников.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы и формулирует цель и задачи исследования, излагает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описывает методологию и методы исследования.

В первой главе автор представляет обзор литературы, который изложен логично и последовательно. В обзоре детально проанализированы литературные источники по теме диссертационного исследования и проиллюстрировано современное состояние проблемы диагностики и лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Всего в работу включено 174 пациента, с лимфопролиферативными заболеваниями, которым было проведено 200 курсов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Представлена общая характеристика материала, методы обследования пациентов, отражена методика КТ исследований, специфических тестов, описаны показания к терапии и режимы кондиционирования. Проиллюстрированы современные подходы к статистической обработке полученных данных.

Третья глава посвящена анализу результатов собственного исследования. Автором представлены клинические особенности течения пневмоний, проанализированы данные лабораторных исследований, представлена этиологическая структура инфекционных осложнений. Подробно разобрана КТ-семиотика пневмоний, выделены признаки, наиболее часто встречающиеся

при пневмониях вирусной и грибковой этиологии.

При грибковой пневмонии достоверно чаще, чем при пневмониях другой этиологии встречались симптом гало ( $p < 0,01$ ) и хаотичное распределение очагов ( $p < 0,05$ ), кроме того, при раннем исследовании чаще определялось преобладание изменений в верхних отделах легких; при позднем – очаги солидного типа ( $p < 0,05$ ).

При пневмонии вирусной этиологии достоверно чаще определялись такие ранние признаки как: симптом «матового стекла», утолщение внутривнепочечного и перибронхиального интерстиция, очаговые изменения, наличие гидроперикарда ( $p < 0,05$ ). При выполнении КТ после 2-го дня развития клинической картины пневмонии помимо вышеперечисленных признаков достоверно чаще регистрировались двусторонняя локализация патологического процесса и наличие двустороннего гидроторакса объемом более 500 мл ( $p < 0,05$ ), специфичными оказались симптом «булыжной мостовой» ( $p < 0,001$ ), ретикулонодулярный рисунок и очаги по типу «матового стекла» ( $p < 0,05$ ).

При бактериальной инфекции нижних дыхательных путей отмечена тенденция к преобладанию изменений в субкортикальных отделах легких и несколько более частое выявление консолидации паренхимы.

Четвертая глава посвящена статистическому анализу клинко-лабораторных и инструментальных данных. Выявлено, что проведение лучевой терапии на область средостения при предшествующем лечении, наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, а также развитие синусита и повышение температуры тела в посттрансплантационном периоде являются факторами риска развития пневмоний у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

В результате корреляционного анализа, в который были включены 47 факторов, характеризующих демографические и паспортные данные, диагноз, жалобы, физикальные, лабораторные и инструментальные данные были выделены следующие факторы риска летального исхода от пневмонии:

снижение диастолического АД ниже 70 мм рт. ст., появление при КТ инфильтративного паттерна, уровень С-реактивного белка  $\geq 90$  мг/л,  $\text{Na}^+ \leq 135$  ммоль/л и  $\text{K}^+ \geq 5,5$  ммоль/л, а также день диагностирования воспаления легких (D0 – D+7) в посттрансплантационном периоде. На основании полученных данных были сформированы классы летальности и шкала оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов. Проиллюстрирована высокая диагностическая информативность шкалы: чувствительность – 90% (95% CI 55,5-99,75), специфичность – 100% (95% CI 91,59-100, точность – 98,18% (95% CI 89,74-99,95), предсказательная ценность положительного результата – 100%, предсказательная ценность отрицательного результата – 97,67% (95% CI 86,74-99,63).

В заключении соискатель обобщает основные данные исследования и приводит сопоставление собственных и литературных сведений, анализирует впервые полученные результаты и предлагает направления для будущих исследований. Автором представлены четкие практические рекомендации, сформулированные выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Работа изложена хорошим языком, легко воспринимается и содержит достаточное количество иллюстративного материала, включающего в себя КТ-изображения, таблицы и рисунки. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

По результатам диссертационной работы возникли вопросы:

1. Встречались ли в вашем исследовании пациенты, которые имели несколько факторов повышающих риск развития пневмонии? Если да, какова вероятность развития пневмонии в таких случаях?
2. По результатам вашего исследования оказал ли этиологический фактор влияние на прогноз пневмонии в посттрансплантационном периоде?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Косичкиной Анастасии Борисовны на тему: «Диагностика и стратификация риска инфекционных легочных осложнений после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Кулевой Светланы Александровны и доктора медицинских наук Мищенко Андрея Владимировича, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – с помощью клинико-лабораторных и КТ данных повысить эффективность диагностики инфекционных поражений легких и определить факторы риска неблагоприятного исхода у больных лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, изложенного в новой редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. №748 и 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.1.25 – лучевая диагностика, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

### **Официальный оппонент**

Заместитель начальника кафедры  
рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики  
Федерального государственного бюджетного военного образовательного

учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени  
С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент

Бойков И.В.

Подпись доцента И.В. Бойкова «заверяю»

«09» 09 2021  
ОТДЕЛ ОНР И ПИДК  
ПОДПОЛКОВНИК

Д. Овчинник

Контактная информация:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М.Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

тел.: +7(812) 292-33-47

Эл. Почта: [qwertycooolt@mail.ru](mailto:qwertycooolt@mail.ru)