

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ильина Николая Васильевича 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 проблемы

Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями относятся к группе риска развития инфекций вследствие развития основного процесса и иммуносупрессивной терапии. Инфекционные осложнения являются одной из основных причин ограничения доз цитостатиков и во многом определяют успешное выполнение лечебных мероприятий. Применение современных эффективных антимикробных препаратов привело к существенному снижению смертности больных с инфекциями, возникшими на фоне противоопухолевой терапии. Тем не менее, несмотря на значительные достижения в области профилактики и лечения инфекционных осложнений, многие вопросы остаются нерешенными. Так, пневмонии обнаруживаются у 13-80% онкогематологических больных, а смертность у данной категории пациентов достигает 90% (Wong J., 2017; Lin E., 2017).

Инфекционные легочные осложнения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии в ранний посттрансплантационный период отличается скоротечностью течения и высокой частотой летальных исходов. Эти клинические особенности пневмоний прежде всего требуют быстрой и точной диагностики. Однако, сопутствующая тромбоцитопения, тяжелое состояние больных ограничивают возможности необходимых инвазивных методов диагностики, кроме того нетипичные

возбудители легочной инфекции нередко создают трудности при их верификации. Сложность диагностики пневмоний у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых клеток крови порождает необходимость в дальнейшем изучении как факторов риска развития этих осложнений, так и совершенствовании доступных методов диагностики. Пристальное изучение возможностей компьютерной томографии при обследовании пациентов пневмониями с бактериальной, вирусной и грибковой этиологии несомненно имеет большое практическое значение.

Не менее актуальной задачей представляется создание шкалы для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов. Возможность стратификации пациентов позволит своевременно провести коррекцию терапии и принять меры для снижения риска развития летального исхода от инфекционных поражений легких.

Таким образом, диссертационное исследование Косичкиной А.Б., посвящённое диагностике и стратификации риска инфекционных легочных осложнений после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями является актуальным и соответствующим уровню задач, решаемых диссертациями на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация является завершённым научным исследованием, которое было выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации 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.

Степень достоверности результатов проведённого исследования определяется большим объёмом выборки включенных в исследования пациентов. В анализ были включены сведения о 174 пациентах с лимфопролиферативными заболеваниями, которым было проведено 200 курсов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сбор данных, их обработка, анализ, интерпретация, изложение результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций достаточно обоснованы и имеют практическое значение.

Методические приёмы, использованные автором, современны и в полной мере отвечают задачам исследования. Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики, которые позволяют адекватно оценивать результаты исследования.

Правильное планирование и проведение исследования, достаточное количество пациентов, корректная обработка полученных результатов, разнообразие и адекватность иллюстративного материала в виде таблиц и графиков обеспечивают аргументированность и подтверждают достоверность и обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании отделений химиотерапии и инновационных технологий, онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клинико-диагностического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, отдела учебно-методической ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Основные положения работы доложены на следующих научно-практических мероприятиях: Заседание Санкт-Петербургского радиологического общества (Санкт-Петербург, 2017, 2019); IX Невский

радиологический форум (Санкт-Петербург, 2017); Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017); European Congress of Radiology, (Vienna, Austria, 2018); Конференция «Риск – адаптированная терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков» (Санкт-Петербург, 2018); VI Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Санкт-Петербург, 2019); Научно-практическая конференция «Экспертные технологии КТ в онкологии: как мы это делаем» (Санкт-Петербург, 2019).

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

Научная новизна проведенного исследования

В ходе работы автор на большом клиническом материале изучила клинические и лабораторные особенности течения пневмоний у больных с лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток и выявила факторы риска развития и неблагоприятного исхода от данных осложнений.

Проанализированы данные КТ, подробно описана рентгенологическая картина инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, выделены ранние и поздние признаки бактериальной, грибковой и вирусной пневмоний.

Впервые разработана практическая шкала для анализа прогноза и тяжести воспалительных изменений в легких у иммунокомпрометированных пациентов и представлена балльная система классов летальности от пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты работы могут быть использованы для улучшения диагностики и оптимизации тактики ведения онкогематологических

пациентов. Выявленные факторы риска позволят выделить группу больных, требующих особого внимания, а особенности рентгенологической картины при КТ груди предположить этиологию пневмонии и провести коррекцию эмпирической терапии.

Созданная на основе проанализированных факторов неблагоприятного прогноза шкала оценки риска летального исхода и тяжести пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями в посттрансплантационном периоде позволяет выделить класс больных, в котором должны проводиться максимально эффективные корригирующие мероприятия.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 145 страницах, построена по традиционному плану и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Диссертация содержит достаточное количество иллюстративного материала (25 таблиц и 64 рисунка). Список литературы включает 9 отечественных и 105 зарубежных источников.

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна исследования, практическая и теоретическая значимость работы, данные по внедрению результатов исследования в практику, изложены методология и методы исследования, а также положения, выносимые на защиту и степень достоверности и апробация результатов.

Первая глава представлена обзором литературы, в котором автором детально проанализированы литературные источники по теме диссертационного исследования. Приведены общие сведения о диагностике инфекционных легочных осложнений после интенсивного лечения в онкогематологии на современном этапе, подробно описаны методы диагностики их достоинства и недостатки, проиллюстрированы известные данные о КТ-семиотике пневмоний различной этиологии у данной группы пациентов и подчеркнута необходимость

дальнейшего изучения темы исследования. Все вопросы изложены логично и свидетельствуют об умении автора работать с научной литературой.

Во **второй главе** представлены материал и методы исследования, дана общая характеристика включенных в исследование пациентов. Всего были проанализированы данных о 174 пациентах с лимфопролиферативными заболеваниями, которым было проведено 200 курсов высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Описаны показания для проведения лечения и представлены режимы химиотерапии. Подробно описаны методы обследования пациентов перед началом лечения и в посттрансплантационный период, в том числе методика выполнения компьютерной томографии. Достоверность полученных результатов подтверждена с помощью статистической обработки с использованием современных прикладных программ.

В **третьей главе** представлены результаты исследования. Рассмотрены клинические и лабораторные особенности течения пневмоний, описана этиологическая структура инфекционных легочных осложнений. Проанализированы данные КТ груди пациентов с пневмониями и выявлены наиболее часто встречаемые признаки вирусной и грибковой пневмоний.

При вирусной инфекции в первые два дня развития клинической картины пневмонии достоверно чаще, чем при воспалительном процессе другой этиологии, встречались следующие признаки: утолщение внутрилегочного и перибронхиального интерстиция, очаговые и диффузные изменения по типу «матового стекла», солидные очаги, а также наличие выпота в полости перикарда. При КТ в более поздний период оказались специфичными для вирусной инфекции симптом «булыжной мостовой», ретикулонодулярный рисунок и очаги по типу «матового стекла». Также достоверно чаще, при вирусной пневмонии отмечался двусторонний гидроторакс объемом более 500 мл и локализация патологических изменений в обоих легких.

При инвазивном микозе легких часто отмечалось хаотичное распределение очагов и симптом гало. Однако при ранней КТ больных с

грибковой пневмонией часто встречалось преобладание воспалительных изменений в верхних отделах легких, а при КТ после второго дня развития инфекционного процесса – солидные очаги.

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

В четвертой главе был проведен статистический анализ клинко-лабораторных и инструментальных данных. Проанализировано влияние инфекционных поражений легких на общую и безрецидивную выживаемость пациентов после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических аутологичных стволовых клеток. Выявлено, что основными факторами риска развития пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии являются: проведение лучевой терапии при предшествующем лечении, наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, развитие синусита в посттрансплантационном периоде и повышение температуры тела. Определены факторы риска летального исхода, для которых рассчитаны коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты, в результате представлена балльная оценка прогноза инфекционных легочных осложнений и выделены классы летальности. Учитывая ограничение стратификации создана упрощенная шкала для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов, в основу которой легли следующие предикторы: инфильтративный паттерн при КТ, повышение уровня С-реактивного белка ≥ 90 мг/л, день возникновения пневмонии (D0-D+7), снижение уровня диастолического артериального давления ниже 70 мм рт ст. Диагностическая информативность данной шкалы оказалась высокой: 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 разделе «**Заключение**» даётся логичное обобщенное резюме по проблеме научного исследования, проводится анализ и обсуждение полученных результатов, а полученные автором сведения сопоставляются с данными литературы.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют поставленным задачам. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте. Данная диссертационная работа будет полезна не только врачам онкогематологических отделений, но и специалистам лучевой диагностики.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет, но есть вопросы для дискуссии:

1. Каковы реальные клинические и лабораторные особенности пневмонии у больных после ВДХТ с ауто-ТСК?
2. На стр. 98 Вы утверждаете, что этиологический фактор не имел значительного влияния на прогноз посттрансплантационного воспаления легких, в тоже время Вами показано в главе 4.1., что грибковая пневмония, в отличие от бактериальной и вирусной, не влияла на продолжительность жизни. Нет ли здесь противоречия?

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**» представленную 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 – 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 с помощью клинико-лабораторных и КТ данных.

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, Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Ильин Николай Васильевич

Подпись д.м.н., профессора Ильина Н.В. заверяю
Зам. директора по научной работе
доктор медицинских наук

04.09.21г



Станжевский Андрей Алексеевич

197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70

Тел.: +7(812)596-84-62; E-mail: info@rrcrst.ru