

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушкин

2022 года

ноябрь

## ОТЗЫВ ВЕДУЩИЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Синюк Анастасии Андреевны на тему: «Клинические особенности и критерии прогноза бактериальной пневмонии у больных гемобластозами» представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.29.Пульмонология (медицинские науки).

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа А.А. Синюк посвящена изучению этиологии и клинических особенностей бактериальной пневмонии, определению факторов риска ее развития и неблагоприятного исхода при наиболее распространенных гемобластозах – острых лейкозах (ОЛ), хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), множественной миеломе (ММ) и хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ). Актуальность исследования обусловлена большой распространенностью инфекционных осложнений у пациентов с гемобластозами, особенно при проведении программной цитостатической терапии. Осложнения последней в т.ч. инфекционного генеза, среди которых особое место принадлежит бактериальной пневмонии, могут стать причиной летального исхода даже при отсутствии прогрессирующего роста опухоли.

Несмотря на достаточное количество публикаций, посвященных инфекционным осложнениям гемобластозов, частота и этиология бактериальных пневмоний, развивающихся у больных гемобластозами, требуют изучения и уточнения. В то же время пневмонии при каждом варианте гемобластозов, имеют свои этиологические и клинические особенности. Поэтому особенно важным является определение критериев прогноза бактериальной пневмонии у больных с различными вариантами гемобластозов.

В настоящее время представлена новая концепция патоморфогенеза и клиники нозокомиальных пневмоний (НП), основанная на стратегии реагирования организма на инфекцию, с выделением трех вариантов течения заболевания: типичный, скрытый и малосимптомный (Домникова Н.П, Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И., 2003), но она лишь частично разработана у онкогематологических больных, что обусловлено малым числом научных исследований, посвященных внебольничным пневмониям (ВП) у онкогематологических пациентов.

Все вышеизложенное обосновывает актуальность диссертационной работы А.А. Синюк в области практической медицины.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

В данной работе впервые в Дальневосточном регионе была изучена структура инфекционных осложнений и этиология нозокомиальных пневмоний у больных наиболее распространенными гемобластозами – ОЛ, ХЛЛ, ММ, ХМПЗ в стадии бластного криза. Выявлено широкое распространение пневмонии смешанной микробной этиологии с преобладанием грамотрицательной микрофлоры, которая представлена *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter*.

Впервые при наиболее распространенных онкогематологических заболеваниях были описаны особенности трех вариантов течения нозокомиальных пневмоний – типичного, скрытого и малосимптомного.

Автором работы установлено, что при гемобластозах поздние нозокомиальные пневмонии (ПНП) в своем дебюте в большинстве случаев имеют скрытый (когда клинические проявления гемобластоза и/или его

осложнений преобладают над симптомами пневмонии) и малосимптомный (с минимальными физикальными признаками легочного инфильтрата, тяжелыми внелегочными осложнениями и дыхательной недостаточностью) варианты течения, определены причины, способствующие этому. Для ранних нозокомиальных (РНП) и внебольничных пневмоний (ВП) чаще всего характерен типичный вариант течения воспалительного процесса в легких.

Диссидентом описаны особенности внебольничных пневмоний при различных гемобластозах и впервые проведен анализ факторов риска развития пневмонии и ее летального исхода в связи с особенностями варианта гемобластоза и соматического статуса пациента. А также установлены факторы риска неблагоприятного исхода пневмонии, связанные с самими гемобластозами.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты диссертационной работы А.А. Синюк расширяют существующие представления о формировании, характере течения и терапии бактериальных пневмоний у больных гемобластозами, что является основой для разработки прогностических моделей течения и исхода заболевания.

В диссертации доказаны закономерности развития бактериальной пневмонии на различных этапах программной цитостатической терапии наиболее распространенных гемобластозов: ОЛ, ХЛЛ, ММ, ХМПЗ в стадии бластного криза.

Примененное автором комплексное обследование пациентов позволило выделить особенности скрытого и малосимптомного вариантов течения пневмонии при каждом конкретном гемобластозе, что важно для дальнейшей лечебной тактики.

Полученные автором данные об этиологических особенностях нозокомиальных и внебольничных пневмоний при каждом варианте гематологической опухоли имеют большое значение для проведения адекватной антибактериальной терапии данной категории пациентов.

Сформулированные в результате проведенного научного исследования факторы, способствующие присоединению бактериальной пневмонии при гемобластозах, а также факторы риска летального исхода у таких пациентов

дают возможность с большой долей вероятности прогнозировать исход заболевания.

Большое практическое значение для пульмонологии также имеют представленные диссидентом рекомендации по формированию группы высокого риска присоединения пневмоний и их летального исхода с учетом установленных неблагоприятных прогностических факторов.

Автором разработаны и внедрены рекомендации по лечению и профилактике бактериальной пневмонии при онкогематологических заболеваниях.

Определены перспективы использования результатов исследования в практической деятельности.

### **Значимость полученных результатов для развития медицинской науки**

В диссертационной работе представлены данные, позволяющие улучшить качество ведения пациентов с бактериальной пневмонией у больных гемобластозами.

Изучены клинические и диагностические особенности скрытого и малосимптомного вариантов НП при каждом варианте гемобластоза (ОЛ, ХЛЛ, ММ, ХМПЗ в стадии бластного криза). Определены факторы, способствующие скрытому и малосимптомному течению воспалительного процесса в легких у этих больных.

Установлены факторы риска, способствующие присоединению бактериальной пневмонии при гемобластозах и факторы риска летального исхода, что позволило с большой долей вероятности прогнозировать исход заболевания. Отдельно выделены факторы риска летального исхода пневмонии связанные с самими гемобластозами.

### **Достоверность полученных результатов.**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследованных пациентов. В анализ включено 815 диспансерных пациентов с гемобластозами за 2012-2019 гг.: 268 с острыми лейкозами: 158 – с острыми миелоидными и 110 – с острыми лимфобластными лейкозами, 180 пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом, 125 - с множественной

миеломой и 242 - с хроническими миелопролиферативными заболеваниями: 65 - с диагнозом хронический миелолейкоз, 53 - с диагнозом первичный миелофиброз, 84 - с диагнозом истинная полицитемия и 40 - с диагнозом эссенциальная тробоцитемия. У 30 пациентов был диагностирован бластный криз. Пациенты 3-х контрольных групп, включенные в исследование, полностью соответствовали по полу и возрасту больным гемобластозами: 30 пациентов с НП без гематологического заболевания, находившиеся на лечении в отделениях АОКБ в 2012-2019 гг., разделенных на 3 подгруппы (10 больных с классическим, типичным вариантом НП, 10 больных со скрытым вариантом НП и 10 больных с малосимптомным вариантом НП), 20 пациентов с внебольничной пневмонией и 20 практически здоровых лиц.

Использованные автором методики сбора и статистической обработки информации современны и адекватны поставленным в работе задачам. Для оценки состояния пациентов диссидентом были использованы современные шкалы: шкала ECOG, кумуляционная шкала коморбидности CIRS и шкала APACHE II (для определения прогноза заболевания). Примененное комплексное обследование включало кроме стандартного клинико-лабораторного исследования, рентгенологические, эндоскопические методы обследования, также были выполнены исследование иммунологического статуса и комплекс бактериологических исследований мокроты, бронхиального смыва (БС) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Статистическая обработка результатов проводилась с применением современных методов статистики. Все цифровые данные подвергнуты проверке выборочного распределения на нормальность по критериям Колмогорова-Смирнова и омега-квадрат ( $\omega^2$ ). При нормальном (гауссовом) распределении данных применялись параметрические методы с вычислением выборочного среднего ( $M$ ), ошибки среднего ( $m$ ) и стандартного отклонения. Для качественных переменных определяли частоту и долю (%) от общего числа случаев, доверительный интервал. Сравнение групп больных проводилось при помощи t-критерия Стьюдента для количественных переменных и критерия  $\chi^2$  – для качественных. Все тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости  $p<0,05$ . Для определения

рисков рассчитывали отношение шансов (ОШ) и расчет относительного риска (ОР).

Сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают поставленные цель и задачи.

Обследование репрезентативного контингента лиц с использованием адекватных методов, достаточный объем проведенных исследований, тщательная статистическая обработка результатов позволяет считать полученные данные достоверными, а выводы обоснованными.

### **Публикация результатов исследования**

По результатам исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 3 в журналах и изданиях, определенных перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

### **Личный вклад автора**

Материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован лично автором. Доля участия в сборе материала – 90%, в анализе и систематизации данных – 100%.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация написана в классическом стиле, изложена на 163 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 2 главы собственных исследований («результаты собственных исследований», «обсуждение полученных результатов»), выводы, практические рекомендации, список литературы (196 источников, 110 отечественных и 86 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 28 рисунками.

В первой главе («Обзор литературы»), А.А. Синюк представлен анализ современных литературных источников по теме диссертации. Изложены данные об особенностях инфекционных осложнений при проведении программной терапии опухолей системы крови, подробно проанализированы литературные данные о бактериальной пневмонии, и ее антимикробной терапии при онкогематологических заболеваниях.

Во второй главе автором дается характеристика обследованных пациентов, и описываются методы исследования, использованные в работе.

Третья глава («Результаты собственных исследований») посвящена изучению клинических особенностей и критериев прогноза бактериальных пневмоний у пациентов с наиболее распространенными опухолями системы кроветворения. Подробно охарактеризованы особенности трех клинических вариантов течения НП при каждом из этих гемобластозов: типичного, малосимптомного и скрытого. Проведен анализ спектра возбудителей нозокомиальных и внебольничных пневмоний при гемобластозах. Определены факторы риска присоединения пневмонии, и ее неблагоприятного исхода.

В четвертой главе («Обсуждение полученных результатов») проанализированы результаты работы. Данные собственных исследований сопоставлены с информацией, доступной в современной литературе по затронутым в работе вопросам.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты и выводы диссертации могут быть рекомендованы для внедрения в работу отделений многопрофильного стационара и в учебный процесс при подготовке студентов и специалистов – пульмонологов, гематологов и терапевтов.

В целом диссертация А.А. Синюк заслуживает положительной оценки, но хотелось бы отметить одно замечание, не носящее принципиального характера:

1. Включенные в анализ 3 группы пациентов (30 пациентов с НП без гематологического заболевания, 20 пациентов с внебольничной пневмонией и 20 практически здоровых лиц) автор называет контрольными группами. Представляется правильным две первые группы расценивать как группы сравнения, так как анализируются пациенты с пульмонологической патологией, к контрольной следует отнести исключительно группу здоровых лиц.

#### **При чтении диссертации возникли следующие вопросы:**

1. В таблице 1 при анализе инфекционных осложнений автор указывает в строке 6 «инфекции Лор органов, трахеи, бронхов», которые встречались чаще, чем

- пневмонии у обследованных пациентов. Анализировал ли автор этиологическую структуру данных инфекционных осложнений и их влияние на прогноз?
2. В п. 3 практических рекомендаций автор констатирует, что пациентам с гемобластозами при наличии факторов риска летального исхода вследствие присоединения пневмонии необходимо проведение активной антибактериальной терапии в комбинированном (дезэскалационном) режиме. Что автор понимает под понятием «дезэскалационный» режим антибактериальной терапии и какие группы препаратов рекомендуются для комбинированной антибактериальной терапии с учетом выявленной автором различной этиологической структуры пневмоний при разных гемобластозах.
  3. В п. 4 практических рекомендаций автор предлагает проводить программную терапию пациентам с ХЛПЗ в условиях дневного стационара. Анализировались ли автором различные результаты проведения такой терапии в условиях круглосуточного и дневного стационара? Если да, то в чем они состояли, если нет, то чем обоснована данная практическая рекомендация.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Синюк Анастасии Андреевны на тему: «Клинические особенности и критерии прогноза бактериальной пневмонии у больных гемобластозами», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению клинических особенностей, прогнозированию рисков развития и летального исхода бактериальной пневмонии у больных гемобластозами, имеющей значение для развития пульмонологии.

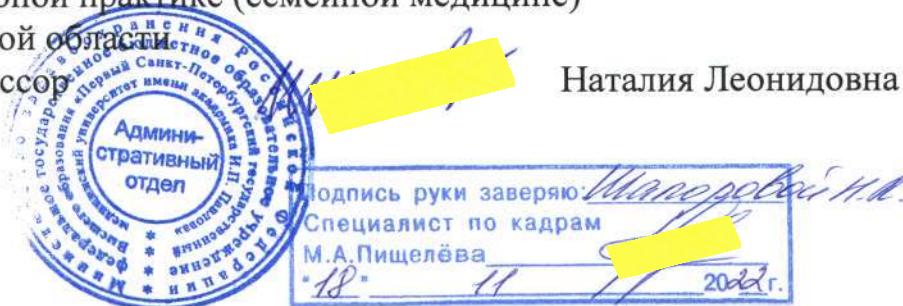
Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени, а ее автор Синюк Анастасия Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.29.Пульмонология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 04 от 16 ноября 2022 года.

Заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), декан факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области д.м.н., профессор

Наталия Леонидовна Шапорова



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgu.ru; <https://www.1spbgu.ru/ru/>