

ОТЗЫВ

официального оппонента, заслуженного врача Российской Федерации, кандидата медицинских наук заместителя начальника Федерального государственного казенного учреждения «301 военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации (по клинико-экспертной работе) Макаревича Андрея Михайловича на диссертацию Синюк Анастасии Андреевны «Клинические особенности и критерии прогноза бактериальной пневмонии у больных гемобластозами», представленную к защите в объединённый диссертационный совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 99.0.062.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29 – «Пульмонология» (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

В настоящее время по данным многочисленных публикаций пневмония является одной из самых распространенных и тяжелых осложнений у пациентов гемобластозами, в том числе и при проведении программной цитостатической терапии. При этом этиология нозокомиальных инфекций (в данном случае пневмонии) значительно сложнее, а клинические проявления имеют обычно атипичное и тяжелое течение, чаще ассоциируются с неблагоприятным исходом. Сегодня диагностике и лечению пневмоний у онкогематологических больных посвящено достаточное количество публикаций, но большинство из них касается критических

состояний (сепсис, септический шок, пневмонии, связанные с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) - ассоциированные пневмонии, острая дыхательная недостаточность (ОДН), и др.). В то же время частота развития у больных опухолями системы крови бактериальной пневмонии и «причинные» возбудители требуют систематического изучения и анализа в зависимости от стадии заболевания и характера проводимой специальной терапии.

По данным из доступной литературы, в Амурской области и Дальневосточном федеральном округе не было работ, посвященных особенностям нозокомиальных пневмоний (НП) при гемобластозах на различных этапах программной терапии, не изучались клинические варианты их течения, нет данных по этиологии. Известно, что НП имеют свои этиологические особенности в многопрофильных стационарах разных регионов страны, в том числе и в пределах одного города. В 2003 году представлена новая концепция патоморфогенеза и клиники НП, основанная на стратегии реагирования организма на инфекцию. Выделено три варианта течения заболевания: типичный, скрытый и малосимптомный. Но эта концепция лишь частично применяется у больных гемобластозами, хотя пневмонии у таких пациентов имеют свои клинические особенности в зависимости от варианта онкогематологического заболевания.

Недостаточно современных работ посвящено распространенности, этиологическим и клиническим особенностям внебольничных пневмоний (ВП) при гемобластозах в регионе.

Неблагоприятный исход пневмонии при гемобластозах традиционно ассоциируется с тяжелыми осложнениями самой пневмонии. В то же время недостаточно изучены факторы риска развития и неблагоприятного исхода пневмонии, обусловленные самими гемобластозами. Кроме того, современные шкалы прогноза и оценки тяжести пневмонии учитывают наличие онкологического заболевания (в т.ч. и системы крови), применение в лечении цитостатической и гормональной терапии, но они не учитывают

временные рамки опухолевой прогрессии, стадию и этап лечения гемобластоза, другие осложнения программной терапии.

Наличие комплексной работы такого рода, представит ценную дополнительную информацию о закономерностях клинического течения воспалительного бактериального процесса в легких при различных вариантах гемобластозов и с учетом проводимой программной терапии, что в дальнейшем позволит оптимизировать лечебно – диагностический подход к ведению бактериальной (внебольничной, нозокомиальной) пневмонии у больных гемобластозами. На основании изложенного, тема диссертационной работы А.А. Синюк представляется актуальной, имеющей важное значение для науки и клинической практики.

Автором сформулирована цель работы по изучению этиологии и клинических особенностей пневмонии у больных гемобластозами для определения факторов риска ее развития и неблагоприятного исхода. Для достижения данной цели поставлены конкретные задачи по определению частоты развития, значимых факторов риска неблагоприятного прогноза, выявлению клинических особенностей течения бактериальной пневмонии, анализ спектра возбудителей и их чувствительность к антибактериальным препаратам у больных гемобластозами, что подтверждает практическую ориентацию научного исследования.

Научная новизна

Автором впервые в Амурской области и Дальневосточном федеральном округе работа изучена структура инфекционных осложнений гемобластозов и определена преимущественная роль бактериальной пневмонии. Исследованы и продемонстрированы этиология и клинические особенности НП и внебольничной пневмонии (ВП) у больных различными вариантами опухолей системы кроветворения. Впервые охарактеризованы клинические, лабораторные особенности трех вариантов течения НП (типичного, скрытого,

малосимптомного) при гемобластозах, в сравнении с аналогичными вариантами течения НП у больных без гемобластозов. Впервые, автором выявлены и проанализированы факторы риска развития пневмонии и наступления неблагоприятного исхода в зависимости от варианта гемобластоза, этапами его опухолевой прогрессии и программной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования являются значимыми для медицинской науки и клинической практики.

Наиболее важной для практического здравоохранения является рекомендация по раннему применению компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов, имеющих соответствующие факторы риска, как развития пневмонии, так и неблагоприятного исхода. Что позволит своевременно инициировать комбинированную антибактериальную терапию в эскалационном или деэскалационном режимах, исходя из продемонстрированной и актуализированной этиологической структуры НП и ВП в регионе (конкретном многопрофильном стационаре).

Значимой рекомендацией стоит считать определение выявленных диссидентом факторов риска у больных гемобластозом, усугубляющих развитие, прогрессирование и неблагоприятный исход пневмонии.

Продемонстрировано, что «тяжелая» гипогаммаглобулинемии при хроническом лимфолейкозе на разных этапах опухолевой прогрессии является фактором в развитии пневмонии и наступлении летального исхода. Откуда вытекает не менее важная практическая рекомендация - проведение заместительной терапии препаратами парентеральных иммуноглобулинов с целью предупреждения развития бактериальных инфекций и улучшения выживаемости пациентов.

Актуальным, перспективным направлением, предложенным автором в профилактике развития нозокомиальных событий (пневмоний) у больных

с гемобластозами является минимизация их круглосуточного пребывания в многопрофильных, и в дневных стационарах.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации сформулированы на основании анализа 815 историй болезни и карт амбулаторных больных с гемобластозами. Тема работы в достаточной степени отражена в цели исследования, достичь которую позволяет поэтапное решение задач. При этом следует отметить, что использованные в работе методические подходы позволяют в полной мере решить поставленные задачи и сформулировать выводы. Достоверность результатов подтверждена применением разнообразных методов статистической обработки данных. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации вытекают непосредственно из результатов проведенного автором исследования и касаются всех сторон изучаемой проблемы.

Таким образом, можно говорить о высокой степени обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований («результаты собственных исследований», «обсуждение полученных результатов»), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы, содержащего 196 источников (110 отечественных

и 86 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 28 рисунками.

В обзоре литературы приводятся данные современных авторов и их работ, в том числе и за последние пять лет, по изучаемой проблеме. Обзор написан хорошим, литературным языком, четко структурирован, содержит сведения по всем разделам проведенного исследования.

Глава вторая - «Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования, использованные в работе». В главе подробно изложено общее описание исследования, дизайн, объем выборок и этапы исследования, описаны использованные методы, представлена клиническая характеристика обследованных больных. Выбранные методические подходы адекватны поставленным задачам. В работе использованы современные методы, анализ результатов выполнен с использованием адекватных статистических подходов. Исследование выполнено на высоком методическом и профессиональном уровне.

Глава третья - «Результаты собственных исследований». В главе показана частота пневмонии при различных вариантах гемобластозов, а также особенности клинических характеристик пациентов с НП и ВП. Выполнено сравнение этих вариантов НП у больных гемобластозами с аналогичными вариантами НП у пациентов без онкогематологических заболеваний. Представлены данные по этиологической структуре НП и ВП у пациентов с гемобластозами, проведен анализ чувствительности и резистентности к антимикробным препаратам причинных факторов пневмонии. Выявлены дополнительные факторы риска, усугубляющих развитие, прогрессирование и неблагоприятный исход пневмонии больных гемобластозом. Определена важная и определяющая роль компьютерной томографии органов грудной полости в диагностике бактериальной пневмонии различных вариантов гемобластозов.

Глава четвертая - «Обсуждение полученных результатов». Автор анализирует, обобщает представленный материал.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, аргументированы, вытекают из поставленных задач.

Содержание автореферата соответствует материалам, представленным в диссертации, а основные результаты позволяют сделать обоснованные выводы, отражающие суть проведенного исследования.

В целом положительно оценивая работу, хочется задать несколько вопросов и сделать ряд замечаний, не имеющих принципиального характера, в том числе с целью поддержания научной дискуссии.

Вопросы:

1. В мировой практике, да и в отечественной медицине давно используются общепринятые критерии тяжести пневмонии на основе специализированных шкал, количественно стратифицирующие по тяжести и прогнозу пациентов с пневмонией. Почему Вы выбрали иные критерии тяжести пневмонии?
2. Последние два десятилетия в клинической практике биомаркеры (С – реактивный белок, прокальцитонин и другие) демонстрируют свою роль, как надежные индикаторы бактериальной инфекции и раннего прогноза в отношении неблагоприятного прогноза и наступления летального исхода. Оценивался ли в Вашей работе С – реактивный белок с целью ранней диагностики воспалительного процесса в легких наряду с рентгенографией органов грудной полости и компьютерной томографией легких у пациентов гемобластозами?
3. Недавние мета анализы и систематические обзоры продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность УЗИ легких для диагностики пневмонии, в том числе у тяжелых больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии в сравнении с компьютерной томографией легких. Имеются ли данные по применению методики УЗИ легких у пациентов со скрытым, малосимптомным течением пневмонии у больных в исследуемых группах?

4. На основании каких статистических (сравнительных) данных продемонстрирована значимая роль компьютерной томографией легких в диагностике пневмонии у онкогематологических больных на фоне тяжелой нейтропении?

5. Известно, что компьютерная томография легких считается «золотым» стандартом визуализации пневмонии, но имеет свои ограничения: дороговизна исследования, трудности выполнения у тяжелобольных в отделениях реанимации и интенсивной терапии, более высокое радиационное воздействие. Какова была в среднем периодичность (и/или кратность) выполнения КТ легких у пациентов всех групп, включая контрольные?

Замечания: нет.

Заключение

Диссертация Синюк Анастасии Андреевны «Клинические особенности и критерии прогноза бактериальной пневмонии у больных гемобластозами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. «Пульмонология», является самостоятельной научной квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи пульмонологии по прогнозированию развития и риска летального исхода пневмоний у больных гемобластозами. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. 20.03.2021 г. № 426), утвержденного Постановлением Правительства РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. «Пульмонология».

Официальный оппонент:

Заслуженный врач Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, заместитель
начальника федерального государственного
казенного учреждения «301 военный
клинический госпиталь» Министерства
обороны Российской Федерации
(по клинико-экспертной работе)
(ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ)

 Макаревич Андрей Михайлович

«21» ноября 2022 года.

Я, Макаревич Андрей Михайлович, даю согласие на обработку персональных данных.

Подпись заслуженного врача РФ, кандидата медицинских наук А.М. Макаревича подтверждаю.

Начальник отдела кадров и строевой ФГКУ «301 военный клинический госпиталь» МО РФ



 О. Полоскова
«21» ноября 2022 г.

Федеральное государственное казенное учреждение «301 военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации (ФГКУ «301 ВКГ» МО РФ), 680028, Российская Федерация, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Серышева, 1. (+ 7 (4212) 395-289; e-mail: 301 VKG -1@mil.ru).