

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Янбухтиной Валерии Рустамовны на тему «Лекарственно-индуцированные неинфекционные поражения легких у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови», представленную к официальной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертационного исследования

Пациенты со злокачественными новообразованиями кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей составляют существенную долю онкологических больных. Классические схемы лечения, впервые позволившие достигать эффекта терапии у данных пациентов, включали комбинации химиопрепаратов, обладающих большим количеством побочных эффектов и осложнений функционирования разных систем и органов. Токсическое воздействие на органы дыхания является одним из давно и хорошо известных осложнений химиотерапии, например блеомициновый пульмонит и другие. Повторяющееся воздействие пульмотоксичных препаратов при рецидивах или прогрессировании заболевания у некоторых больных приводило к выраженной дыхательной недостаточности и летальному исходу от осложнений лечения, то есть ятрогенной смерти, даже при отсутствии активного опухолевого процесса. Последние достижения фундаментальных исследований в области генетики и иммунологии опухолей дали возможность применения новых таргетных препаратов, имеющих ранее недостижимую эффективность и дающих шанс пациентам с крайне агрессивным течением заболевания и множественной резистентностью к классическим химиотерапевтическим схемам. Однако, новые возможности эффективности, вполне логично, дополнились и новыми видами токсичности, в частности, иммунологическими осложнениями и поражениями органов дыхания. Также, одной из основных причин смерти онкогематологических пациентов

традиционно остаются инфекционные осложнения среди которых инфекции легких являются одними из наиболее частых, а частота и тяжесть только нарастают со степенью агрессивности химиотерапии, внедрением трансплантационных технологий и появлением препаратов с новыми механизмами действия.

Поражения дыхательных путей в ходе терапии у онкогематологических пациентов, несмотря на достаточно большую частоту развития и влияния на судьбу больных, нечасто становятся темой научных исследований, так как их проведение требует использования сложных технических методик и привлечения исследователей других специальностей. Диссертационная работа Янбухтиной Валерии Рустамовны, посвященная теме «Лекарственно-индуцированные неинфекционные поражения легких у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови», является несомненно актуальным исследованием. Результаты позволяют проводить дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированного поражения с инфекциями легких, развившимися на фоне применения противоопухолевой терапии. Охарактеризованы признаки пневмотоксичности на фоне лечения и их динамика в отдаленные сроки. Предложен диагностический алгоритм с тактикой ведения больных на различных этапах применения потенциально пневмотоксичной терапии и после её завершения.

Полученные результаты и их обобщение представляют несомненный научный и практический интерес.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования очевидна и заключается в обобщении результатов обследования групп больных с лекарственно-индуцированными поражениями легких при использовании различных схем противоопухолевой терапии, в том числе с применением вновь разработанных таргетных препаратов, с новым механизмом действия и токсичности, вовлекающим иммунную систему самого пациента. Представлен сравнительный анализ

данных лекарственно-индуцированного поражения легких и легочных инфекций с разработкой критериев дифференциального диагноза между этими состояниями. Проведено обследование пациентов в отдаленные сроки после развития лекарственно-индуцированного поражения легких. Предложена программа курации пациентов при проведении пневмотоксичной терапии с планом предварительного обследования, диагностики и лечения лекарственно-индуцированного поражения легких с диспансерно-динамическим наблюдением и реабилитацией после завершения терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в получении данных о влиянии препаратов с новым механизмом действия и их спецификой лекарственно-индуцированного поражения легких в условиях современной химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии. Получены данные, позволившие более точно понимать развитие данного осложнения у онкогематологических пациентов. Получены новые данные о динамике лекарственно-индуцированного поражения легких, в том числе в отдаленные сроки.

Практическое значение диссертационного исследования для отечественного здравоохранения заключается в разработке специфической шкалы, позволяющей проводить дифференциальную диагностику между поражением легких неинфекционного лекарственно-опосредованного и инфекционного характера и индивидуально оценивать вероятность развития пневмотоксичности на ранних этапах диагностики.

Результаты обследования пациентов в отдаленные сроки позволили выявить тенденции в разрешении лекарственно-индуцированного поражения легких с течением времени, определить необходимость пациентов в наблюдении, сопутствующей терапии и реабилитации в ближайшие годы после развития осложнения.

Таким образом, полученные в работе данные и разработанные шкала и алгоритм имеют несомненное значение для практического использования в гематологии.

Обоснованность полученных результатов

Обоснованность полученных результатов и сделанных выводов определяется достаточным количеством пациентов (76 пациентов из когорты 6153 больных), использованием методологии «случай-контроль»: проведено сравнение данных обследования 38 пациентов с лекарственно-индуцированными поражениями легких и 38 пациентов группы сравнения с соответствующими клиническими характеристиками без поражения легких из общей выборки. Проведено полноценное обследование пациентов, включающие высокотехнологичные методы диагностики, адекватный выбор широкого перечня и сложных математических методов статистической обработки результатов. Результаты исследования многократно докладывались на российских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 - в журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки для публикации основных научных результатов диссертаций.

Объем, структура, содержание и оформление диссертационной работы

Диссертация написана в традиционном виде и соответствует требованиям, предъявляемым к оформлению диссертационных работ. Текст изложен на 111 страницах: 90 страниц текста и список литературы на 21 странице. Текст состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы состоит из 163 литературных источников, в том числе 33 отечественных и 130 иностранных, большинство из которых опубликовано в течение последних десяти лет. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 27 рисунками.

Во введении приведено обоснование актуальности выбранной темы, степень её разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, определение объекта и предмета исследования, научная новизна, положения, выносимые на защиту, сведения о теоретической и практической значимости работы, краткое описание методологии и методов работы, степени достоверности и апробации результатов, личного участия автора, структуры и объема диссертации.

В обзоре литературы приведены современные сведения об изменениях в органах дыхания у пациентов со злокачественными новообразованиями кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей, патогенезе лекарственно-индуцированного поражения легких, клинике и морфологии лекарственно-индуцированного поражения легких, диагностике и факторах риска, а также лечении лекарственно-индуцированного поражения легких.

В главе «Характеристика пациентов и методов исследования» представлены сведения о выборке пациентов, включенных в исследование, критерии включения и исключения, дизайн исследования, клиническая характеристика пациентов.

Проведение исследования состояло из ретроспективной (анализ имеющейся медицинской документации) и проспективной (активное выявление пациентов с ЛИПЛ и осмотр пациентов в отдаленные сроки после развития осложнения) фаз.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Анализ данных проводился с использованием традиционных параметрической и непараметрических статистических методов. Оценка чувствительности и специфичности исследуемых факторов в отношении предсказательности токсического или инфекционного поражения производилось методом ROC-анализа с построением кривых.

Собственные результаты изложены в отдельной главе в трех подразделах:

- клиническое течение и результаты инструментально-лабораторных исследований у пациентов с лекарственно-индуцированным поражением легких;
- дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного поражения легких с легочными инфекциями;
- отдельные клинические случаи.

Основными результатами диссертационного исследования, имеющими научную новизну и практическую значимость являются следующие:

Частота развития ЛИПЛ у больных исследованной группы соответствовала таковой в литературе. Анализ частоты развития по отдельным нозологическим формам в исследовании показал статистически достоверное преобладание пациентов с лимфомами, что сохраняется при сравнительном анализе групп пациентов с ЛИПЛ и с инфекционным поражением легких, развившемся на фоне противоопухолевой потенциально пневмотоксичной терапии. Были выявлены новые факторы риска, не описанные ранее, в виде атопических реакций и аутоиммунной патологии в анамнезе. Также новыми фактами, обнаруженными в исследовании, являются отсутствие зависимости риска развития ЛИПЛ от предшествующего лечения: пневмотоксичность развивается уже в первой линии терапии, отсутствует связь с проведенной аллогенной ТГСК. Обнаружено, что у пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, инфекционные осложнения развивались в ранние посттрансплантационные сроки (от 4 до 43 суток), в то время как токсические реакции возникали не ранее, чем через месяц после вмешательства, что позволяет облегчить процесс дифференциальной диагностики. Пациенты в любом статусе основного заболевания подвержены риску развития ЛИПЛ вне зависимости от наличия рецидива и рефрактерности основного заболевания. Не было подтверждено дозозависимости ЛИПЛ для различных препаратов.

Сроки от начала терапии до развития ЛИПЛ у пациентов в исследовании сильно различались (от 1 до 1392 дней), это подтверждает мнение, что легочная лекарственная токсичность может быть как острой, так и отсроченной. Наиболее частым симптомом ЛИПЛ является одышка, выявленная в 71% случаев, чаще при токсическом, чем при инфекционном поражении легких, у половины пациентов кроме этого наблюдался кашель и почти у половины (в 47% случаев) была повышена температура тела.

В исследовании описаны случаи ЛИПЛ, клинически протекающие без признаков дыхательной недостаточности, что подтверждает необходимость профилактического использования объективных методов исследования органов дыхания.

Снижение уровня лейкоцитов чаще наблюдалось в группе инфекционных осложнений, более высокие уровни эозинофилов – в исследуемой группе с ЛИПЛ. С-реактивный белок, как неспецифический показатель многих процессов повреждения клеток организма, оказался более повышен в группе с инфекционным воспалением, повышение креатинина наблюдалось в группе пациентов с ЛИПЛ чаще, чем в группе с инфекционным поражением легких.

Характерное по литературным данным для ЛИПЛ затемнение легочной ткани по типу “матового стекла” при лучевых методах диагностики наблюдалось одинаково часто у пациентов групп токсического и инфекционного поражения легких.

Показана ценность использования оценки ФВД для диагностики ЛИПЛ: для пациентов с этим осложнением были характерны рестриктивные нарушения со снижением общей емкости легких, жизненной емкости легких и остаточного объема легких и уменьшением диффузионной способности легких. Определен объем необходимых для диагностики ЛИПЛ функциональных диагностических исследований: спирометрия, оценка

диффузионной способности легких, бодиплетизмография, а также сроки мониторинга для своевременной диагностики и коррекции ЛИПЛ.

Выявлены факторы риска и признаки ЛИПЛ:

- диагноз лимфомы;
- аллергия или аутоиммунное заболевание в анамнезе;
- при наличии в анамнезе ТГСК срок ее выполнения более 30 дней;
- наличие одышки;
- отсутствие повышения температуры тела;
- отсутствие параллельно протекающего мукозита;
- не повышенный С-реактивный белок;
- не сниженное число лейкоцитов;
- повышенное число эозинофилов;
- повышенный уровень креатинина;
- отсутствие инфильтративных изменений на КТ;
- отсутствие изменений стенок бронхов на КТ.

На основании результатов исследования сформирована дифференциально-диагностическая шкала ЛИПЛ и инфекционных осложнений с высокой чувствительностью и специфичностью, превосходящая аналогичные алгоритмы, ранее приведенные в литературе.

Результаты исследования доказали, что только при ЛИПЛ 1 степени тяжести может быть рассмотрено дальнейшее использование препарата, вызвавшего поражение легких. В случае ЛИПЛ 2 и 3 степеней поражение легких рецидивировало при возобновлении терапии даже в редуцированной дозе. При небольшой распространенности ЛИПЛ, его летальность оказалась высокой (11%), что доказывает актуальность специализированного

обследования органов дыхания перед и в ходе проводимого лечения онкогематологических пациентов. Показано, что патологические изменения на КТ у пациентов с ЛИПЛ сохраняются длительное время (в среднем год) и даже после клинического разрешения симптомов осложнения, сохраняются ретикулярные изменения легочной ткани.

В данном исследовании впервые проведено целенаправленное обследование пациентов в отдаленные сроки после развития ЛИПЛ с применением специализированных методов диагностики функции легких (спирометрия, бодиплетизмография и оценка диффузионной способности легких), а также влияния ЛИПЛ на другие функции жизнедеятельности (кардиореспираторный тест и оценка качества жизни).

Анализ клинических случаев ЛИПЛ показал, что наиболее важным в его коррекции являются своевременное начало терапии осложнения, отмена препарата и назначение глюкокортикостероидов при наличии показаний. Показатели жизненной емкости, остаточного объема легких и диффузионной способности легких не восстанавливаются спонтанно. Имеется связь снижения уровня диффузионной способности легких и степени тяжести перенесенного ЛИПЛ. Показатели кардиореспираторного теста показали снижение выносливости в отношении физической нагрузки. Результаты велоэргометрии у всех пациентов продемонстрировали уровни дыхательного резерва выше ожидаемых значений, что указывает на возможности для реабилитации дыхательной системы. Оценка качества жизни выявила больше нарушений в психологической сфере, чем в физической.

Заключение соответствует содержанию выполненной работы и представляет собой обсуждение полученных результатов и их сравнение с данными других исследований из литературных источников. Анализ проведен в соответствии с закономерностями, полученными при обработке данных. Практические рекомендации следуют из полученных результатов и выводов, сделанных на их основе.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

Результаты диссертации, положения, выносимые на защиту и выводы являются релевантными ввиду достаточной репрезентативности выборки пациентов: 76 больных (38 пациентов с лекарственно-индуцированными поражениями легких и 38 пациентов группы сравнения с соответствующими клиническими характеристиками без поражения легких из общей выборки 6153 больных), использованием методологии «случай-контроль», проведением полноценного обследования, включающего высокотехнологичные методы диагностики; качественной обработки полученных результатов с использованием адекватных методов биостатистики. В тексте диссертации содержится большое количество данных, полученных в ходе исследования. В ходе работы задачи исследования решены, цель достигнута.

Полученные в работе выводы достоверны, отражают результаты проведенных исследований, четко сформулированы.

Положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными результатами и вытекают из цели и задач исследования.

Аннотация отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

Замечания по диссертационной работе.

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Имеются отдельные стилистические погрешности в написании текста в виде длинных предложений, перегруженных оборотами речи, некоторых отступлений от традиционного оформления. Обзор литературы имеет малый объем для диссертационного исследования. Большое количество результатов исследования приведено в рисунках и таблицах, некоторые из которых излишни, иллюстрируют статистически незначимые результаты и не вносят дополнительной информации. В главе обсуждение небольшое количество

сравнений полученных результатов с публикациями других исследователей. Выявленные недостатки не носят принципиального характера и не снижают общей ценности работы.

В ходе работы с диссертацией возникли вопросы, на которые хотелось бы получить пояснения:

1. В цели работы звучит только определение информативных клинико-лабораторных параметров для дифференциальной диагностики, но задачи и положения выносимые на защиту более широкие, в частности, в формулировку цели не входят отдаленные сроки, диагностический алгоритм и предложения по тактике ведения. Эти задачи возникли на основе полученных результатов уже после формирования цели работы или закладывались при планировании исследования?
2. Научная новизна содержит элементы практической значимости, к сожалению, в этом разделе не выделена теоретическая значимость исследования. Можно ли изложить непосредственную теоретическую значимость диссертационного исследования в ответе на вопрос?
3. Обзор литературы изложен всего на 15 страницах, это связано с малым количеством литературных источников, несмотря на несомненную актуальность исследования или с другими причинами?
4. В материалах и методах не совсем ясно, все ли пациенты подписывали информированное согласие, как это было реализовано в рамках ретроспективной части исследования? Использование термина популяционная когорта, популяционный анализ на взгляд оппонента несколько спорно.
5. В первой практической рекомендации: «Обязательными в объеме этих обследований являются выполнение высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки, спирометрия с бронхолитической пробой, бодиплетизмография с бронхолитической пробой и оценка диффузионной способности легких». Однако, существуют технические затруднения в доступности и выполнения данных тестов всем

онкогематологическим пациентам, а достоверное заключение по их результатам может сделать только врач-пульмонолог. Каким образом Вы видите возможным повсеместную практическую реализацию Вашей рекомендации?

6. В рекомендации 5 Вы советуете проводить диспансерное наблюдение не менее 5 лет после разрешения осложнения с выполнением функции внешнего дыхания, включающей обязательную оценку диффузионной способности легких, каждые 6 месяцев и разработку индивидуальной программы реабилитации. На чём основан выбор именно этого метода, учитывая его техническую сложность и должен ли он дополняться другими диагностическими методами, перечисленными в практической рекомендации 1?

Заключение

Диссертация Янбухтиной Валерии Рустамовны на тему «Лекарственно-индуцированные неинфекционные поражения легких у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови», представленная к официальной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.28. Гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи прогнозирования, своевременной диагностики, лечения и последующего диспансерно-динамического наблюдения пациентов с лекарственно-индуцированными неинфекционными поражениями легких на фоне лечения злокачественных новообразований кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей. Новые научно-обоснованные решения и разработки, полученные в ходе исследования, имеют существенное значение для развития гематологии в стране.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, объему и достоверности полученных результатов диссертационная работа Янбухтиной Валерии Рустамовны на тему «Лекарственно-индуцированные

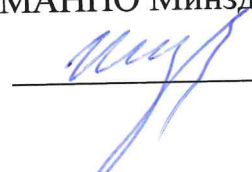
неинфекционные поражения легких у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови» полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751), в части требований, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.29. Пульмонология и 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

17 ноября 2023 г.

 В.А. Шуваев

Шуваев Василий Анатольевич - доктор медицинских наук (шифр специальности 14.00.06 – 3.1.28. гематология и переливание крови), заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, 2-ая Советская ул. д. 16

Телефон: +7(812) 3097981

E-mail: shuvaev77@mail.ru

Подпись Шуваева В.А. заверяю



Подпись руки Шуваева В.А.
заверю Начальник
отдела кадров
Тонеева С.В.