

Отзыв

официального оппонента д.м.н., доцента, ведущего научного сотрудника ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ Умарзода С.Г. на диссертацию Караева Идибека Исломудиновича на тему: «Профилактика и лечение инфекционных осложнений у детей с острым лейкозом до и после химиотерапии» по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность научного исследования. В структуре онкологических заболеваний острый лейкоз (ОЛ) занимает ведущее место у детей. В конце XX столетия свыше 80% пациентов умерли в первые 6 месяцев с момента диагностики этого недуга [М.Е. Тулеутаев, 2012]. Внедрение пролонгированной мультимодальной химиотерапии (ХТ) с учётом всех факторов патологии у 50-70% пациентов достигает безрецидивная 5-летняя выживаемость и острый лейкоз (ОЛ) перешел из разряда «фатальной» патологии в категорию «излечиваемых» с длительной ремиссией. На сегодняшний день частота детского лейкоза составляет 4-5 случаев на 100 тысяч детей [М. Яларус, 2017; Д.В. Литвинов, 2015].

Инфекционно-воспалительный процесс у пациентов ОЛ в процессе или после ХТ на фоне гранулоцитопении характеризуется малосимптомностью клинических проявлений и зачастую основным симптомом инфекционного процесса является гипертермия [Фролова И.Г. и др.].

Гипертермия неясной причины даёт основание для назначения антибактериальных средств на фоне гранулоцитопении. На фоне достижений медицинской технологии, фармакологии, микробиологии существенно изменились диагностические и лечебные подходы у больных детей с острым лейкозом, особенно когда ХТ сопровождается осложненным клиническим течением - инфекционным процессом. Поэтому изучение и решение этой проблемы выбранной соискателем является несомненно актуальной.

Цель и задачи диссертации. Соискатель в своей диссертационной работе определил цель исследования, которая направлена на изучение результатов профилактики и терапии инфекционно-воспалительных

осложнений у детей с различными формами острого лейкоза до и после химиотерапии. Для реализации поставленной цели диссертантом помогли чётко сформулированные задачи:

1. Определить спектр и особенность инфекционно-воспалительных процессов до и после химиотерапии у детей с острым лейкозом.
2. Определить клиничко-прогностические предикторы, влияющие на возникновение инфекционных процессов и пути коррекции терапии у детей с острым лейкозом.
3. Оценить критерии обсеменённости слизистого покрова кишечника полирезистентными бактериями и определить их влияние на результаты антибиотикотерапии у детей с различными формами острого лейкоза.
4. Изучить влияние отмены антибиотиков на различных этапах химиотерапии на фоне гранулоцитопении у детей с острыми лейкозами.
5. Оценить эффективность комплексной интенсивной терапии на снижение степени интоксикации и нарушение гемостаза у детей с острым лейкозом.

Научной новизной и значимостью работы является, то что автор на достаточном материале доказал, что впервые выявлен спектр и особенности инфекционно-воспалительных процессов у детей с острым лейкозом на этапах индукции и консолидации.

Автором установлено, что основным показанием для проведения антибиотикотерапии является клиничко-лабораторно установленная инфекция, гипертермия неустановленной этиологии и бактериемия. В качестве возбудителя, в основном, выступают грамотрицательные микроорганизмы в 65% случаев.

Установлены предикторы, непосредственно влияющие на ближайшие и отдалённые результаты лечения инфекционно-воспалительных процессов у детей с острым лейкозом.

Выявлено, что антибиотики первого ряда оказались более

эффективными в терапии гипертермии неустановленного генеза, чем при лабораторно-верифицированной инфекции. Назначение антибактериального препарата - имипенем заметно реже, а его результативность в монорежиме достоверно выше, чем в комбинации, что значительно снижает его отрицательный эффект.

Клинико-лабораторно установлена возможность отмены антибактериальных препаратов на фоне гранулоцитопении у детей с ОЛ. Возврат гипертермии был установлен в 32% случаев с интервалом 6 суток, после завершения антибиотикотерапии на фоне длительной гранулоцитопении.

Изучена микробная обсеменённость слизистого покрова кишечника разнорезистентными бактериями и их влияние на антимикробную терапию детей с ОЛ.

Выявлено улучшение показателей гемостаза и снижение степени интоксикации у детей с ОЛ 2 группы по сравнению с 1 группой, что связано больше всего с патогенетически основанной проведенной 2 схемой оптимизированной комплексой терапии больных страдающих острым лейкозом с применением реамберина и ремаксолола в комплексной терапии, что даёт положительные результаты, благодаря антиоксидантным и дезинтоксикационным свойствам этих препаратов.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы, заключается в том, что основные положения настоящей диссертационной работы широко используются в научной и учебно-педагогической практике ГУ «РНКЦ ПидХ» МЗиСЗН РТ, отделении детской гематологии ГУ НМЦ «Шифобахш», областного онкологического центра г. Бохтар Хатлонской области.

Разработан и внедрен в клиническую практику спектр особенностей инфекционно-воспалительных процессов у детей с острым лейкозом в период и после химиотерапии. Определены клинико-прогностические предикторы, влияющие на возникновение и пути коррекции инфекционно-

воспалительных процессов у детей с острым лейкозом. Оценены критерии обсеменённости слизистого покрова кишечного тракта мультирезистентными бактериями и определено их влияние на результаты антибиотикотерапии у детей с острым лейкозом. Изучено влияние отмены антибиотиков на различных этапах химиотерапии на фоне гранулоцитопении у детей с острыми лейкозами. Выявлено улучшение показателей гемостаза и снижение степени интоксикации у детей с ОЛ 2 группы по сравнению с 1 группой, что связано больше всего с патогенетически обоснованной проведенной 2 схемой оптимизированной комплексной терапии больных, страдающих острым лейкозом, с применением реамберина и ремаксолола в комплексной интенсивной терапии, что даёт положительные результаты, благодаря антиоксидантным и дезинтоксикационным свойствам этих препаратов.

Степень обоснованности и достоверности основных научных положений, выводов практических рекомендаций.

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объёмом материалов исследования, статической обработки результатов исследований и публикациями. Выводы и практические рекомендации основаны на научном анализе результатов, применение комплексно корригирующей терапии больных и её эффективности.

Предметом исследования послужил анализ результатов обследования и лечения 85 детей, страдающих острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозами.

Предмет диссертационного исследования совпадает с концепцией темы диссертации. При этом предмет исследования соответствует паспорту специальности 14.01.12 - Онкология.

Полученные результаты работы были обработаны и проанализированы методами статистической обработки с использованием стандартных программ. Основные положения работы изложено грамотно, результаты исследования достоверны, выводы и практические рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования.

Диссертация написана грамотно, что указывает на знание автора в диагностике и лечения у детей, страдающие острым лейкозом. Полученные результаты представлены в 11 научных работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Президенте РФ, 1 монография, 2 статьи и 2 тезисов в материалах конференции.

Результаты полученных исследований. Кандидатская диссертация оформлена в традиционном стиле, состоит из введения, 5 глав, обсуждение результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 137 страницах, включает 11 рисунков, 17 таблиц. Указатель литературы содержит 128 источников, из них 64 автора на русском, 64 на иностранном языках.

Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой темы, формулирует цель и задачи работы, характеризует научную новизну, теоретическую и практическую значимость, трактует методологию и методы исследования, определяет положения, выносимые на защиту, представляет апробацию результатов, личный вклад и соответствие темы научной специальности.

В первой главе представлен обзор данных литературы, который даёт всестороннее описание рассматриваемой в диссертации проблемы. Применение антибиотиков является одним из основных принципов профилактики септических осложнений при ОЛ у детей. Несмотря на применение антибактериальных препаратов, не всегда удается, получить хорошие результаты, что вынуждает внедрение новых схем терапии в клинической практике, особенно у детей с ОЛ на фоне дисфункции всех органов и систем. Подводя итоги в конце главы, автор указывает на нерешённые вопросы, связанные с диагностикой и лечением этой патологии.

Во второй главе диссертации подробно приводятся результаты исследования 85 детей с острым лейкозом (ОЛ), находившихся на лечении в отделении детской гематологии Национального медицинского центра РФ

«Шифобахш» и областном онкологическом центре г. Курган-тюбе за период 2015-2019 гг. В исследуемую группу включены 32 ребенка с диагнозом острый миелобластный лейкоз (ОЛМ) и 53- с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Сравнение проведено с данными 20 здоровых детей.

В третьей главе диссертации рассматриваются вопросы особенностей клинико-anamnestических данных и характер инфекционных осложнений у детей с острыми лейкозами на этапах лечения в период индукции и консолидации ремиссии. Анализу подверглись 199 сеансов химиотерапии, из них 89 курса в процессе индукции и 110 в процессе положительной динамики (консолидации), проведенной ХТ. Гранулоцитопения в процессе индукции была диагностирована у 88,7% ($n = 79$) на фоне ХТ, а в процессе консолидации этот показатель незначительно увеличился до 89,1% ($p < 0,05$). Выявлено, что течение лейкопении в процессе индукции было значительно больше по сравнению с консолидацией и составил 29 против 9 суток. Следует отметить, что необходимость в госпитализации в реанимационное отделение имело место у 24 детей с ОЛ в период индукции и всего у 2 детей в период консолидации ($p < 0,01$).

В четвертой главе диссертации проведена характеристика эффективности антибактериальной терапии у детей с острыми лейкозами.

Диссертантом отмечено, что в процессе антибиотикотерапии у детей с ОМЛ после назначения антибиотиков первого ряда, положительная динамика имела место в 48,5% случаях. В связи с неэффективностью антибиотиков 1-го этапа возникла необходимость замены препарата на имипенем, как на этапе индукции, так и на этапе консолидации 65,1% и 55,0% соответственно. Интервал между рецидивами инфекции и применением имипенем составила в среднем 5 дней (2-20). Значительно часто, имипенем был использован на этапе индукции, чем в процессе консолидации 5 и 2 дней соответственно. В течение 48 часов от начала инфекционного процесса антибиотик имипенем был назначен в 34 случаях, значительно чаще в процессе консолидации, чем на этапе индукции (25,3% и 12,8% соответственно). Длительность

антибактериальной терапии в среднем составила 13 (2-66) суток. На этапе индукции антибиотикотерапия имела продолжительный характер, чем в процессе консолидации 9 и 17 суток соответственно.

Пятая глава посвящается, тому, что при проведенном исследовании выявлены показатели гемостаза значительно отклонялись от норм этих показателей при поступлении у детей с ОЛ. Проведённые комплексные интенсивные терапии в 2 схемах дают ожидаемые положительные результаты у обеих групп. Однако при сравнении межгрупповых данных, отмечается значительное улучшение показателей гемостаза у детей с ОЛ 2 группы по сравнению с 1 группой, что связано больше всего на патогенетический основанной проведенной 2 схеме оптимизированной комплексной терапии с применением **Реамберина** и **Ремаксолола** детей страдающих острым лейкозом.

В обсуждении результатов исследования приведён всесторонний анализ результатов исследования. Диссертация завершается **выводами, приведены основные научные результаты диссертации и рекомендации по практическому использованию результатов**, которые вытекают из результатов исследования, соответствуют целям и задачам. **Практические рекомендации** соответствуют основным положениям работы, чётко сформулированы и имеют большое значение для врачей, занимающихся вопросами лечения острого лейкоза у детей. Принципиальных замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

Заключение

Таким образом, кандидатская диссертация Караева Идибека Ислонмуддиновича на тему «Профилактика и лечение инфекционных осложнений у детей с острым лейкозом до и после химиотерапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит современное решение актуальной научной задачи по диагностике,

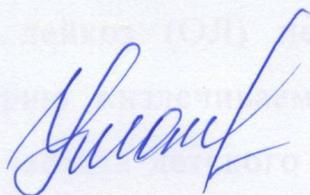
профилактики и лечения острого лейкоза у детей, а также как перспективное направление в медицине критических состояний. По актуальности темы, высокому методическому уровню и объему проведенных исследований, по степени новизны полученных результатов, научной ценности и значению внедрения результатов в практику здравоохранения соответствует требованиям раздела 3 п. 31 "Порядка присуждения ученых степеней" утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, предъявляемым к кандидатским диссертациям. А его автор Караев Идибек Ислонуддинович заслуживает присвоения звания кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник

ГУ «РОИЦ» МЗ и СЗН РТ

д.м.н., доцент



Умарзода С.Г.

Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр Таджикистан» МЗиСЗН РТ, Таджикистан, 734003, г. Душанбе, проспект И. Сомони 59.
Тел: +992 37-236-11-11, e-mail: saraton59@mail.ru



Сардори ш.к.  Сардори Ш.К. 05.05.2022г.