

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России



А.М. Беляев

*(Handwritten signature)*

15 » *июня*

2021 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Диагностика и стратификация риска инфекционных легочных осложнений после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями» выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель Косичкина Анастасии Борисовна в 2009 г. окончила с отличием Санкт-Петербургскую государственную педиатрическую медицинскую академию Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Лечебное дело». В 2009-2011 гг. проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «Рентгенология» в Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

После окончания ординатуры работала врачом-рентгенологом в Детском городском многопрофильном клиническом центре высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Россия, Санкт-Петербург. С 2014 года работает врачом-рентгенологом отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, имеет высшую врачебную категорию. С 2017 года является младшим научным сотрудником научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Справка об обучении (сдаче кандидатских экзаменов) выдана в 2020 г. ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Научные руководители: Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Мищенко Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

По итогам обсуждения диссертации «Диагностика и стратификация риска инфекционных легочных осложнений после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальностям: 14.01.12 — онкология; 14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая

терапия, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, фундаментальное и научно-практическое значение, в которой на основе выполненного автором исследования осуществлено решение актуальной научной задачи - повышение эффективности диагностики инфекционных поражений легких и определение факторов риска неблагоприятного исхода у больных лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

#### **Актуальность представленного исследования:**

Инфекционные поражения — самые распространенные осложнения у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфоидной и кроветворной тканей. Высокий риск возникновения инфекций обусловлен иммуносупрессией, появляющейся в процессе развития самого заболевания и усугубляющейся на фоне цитостатического лечения, особенно после проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В структуре инфекционных осложнений преобладают поражения легких, частота развития которых варьирует в пределах от 13 до 80% (Bommart S., 2013, Lin E., 2017, Evans S. E., 2017, Wong J. L., 2017). Смертность, ассоциированная с пневмонией у данной группы больных, колеблется от 20 до 90% (Bommart S., 2013, Evans S. E., 2017, Wong J. L., 2017).

Согласно литературным данным основными клиническими особенностями инфекций нижних дыхательных путей у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) являются быстрое развитие, отсутствие выраженных симптомов и высокая частота летальных исходов (Давыдов М. И., Дмитриева Н. В., 2009, Ландышев Ю. С., Войцеховский В. В., 2004). Однако сведений о факторах риска развития и вероятности летального исхода от инфекционных поражений легких, а также о дифференциальной диагностике пневмоний различной этиологии у иммунокомпрометированных пациентов на основании КТ-данных недостаточно.

По мнению подавляющего большинства авторов, компьютерная томография (КТ) является “золотым стандартом” в исследовании пациентов с подозрением на пневмонию. Этот метод позволяет быстро получить более детальное представление о патологическом процессе в паренхиме легких, бронхах, сосудах, плевре, средостении и лимфатических узлах. Несомненно, при выявлении пневмонии по данным КТ легких для верификации инфекционного агента требуется микробиологическое исследование биосубстратов. В то же время, выполнение инвазивной процедуры у онкогематологических пациентов с цитопенией может быть противопоказано, а выделение возбудителя требует нескольких дней и не всегда возможно. Более того, выделенный микроорганизм не обязательно является причиной пневмонии: поверхностная колонизация слизистой верхних дыхательных путей создает трудности в правильной интерпретации микробиологических результатов, а суперинфекция с несколькими возбудителями имеет место примерно в 20% случаев (Heussel C. P., 2004).

Таким образом, изучение компьютерно-томографической картины инфекционных поражений легких и выявление их особенностей в зависимости от этиологии является актуальной задачей. Лучевая семиотика инфекционных поражений нижних дыхательных путей, интерпретируемая в соответствующем клиническом контексте, позволяет предположить возбудителя и назначить адекватное этиотропное лечение.

#### **Научная новизна исследования:**

Впервые на большом клиническом материале изучены клинические и лабораторные особенности течения инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и выявлены факторы риска развития и неблагоприятного исхода от данных осложнений.

Описана КТ-семиотика инфекционных поражений легких у

иммунокомпрометированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с акцентом на ранние и поздние признаки в зависимости от этиологического фактора.

Разработана практическая шкала для анализа прогноза и тяжести воспалительных изменений в легких у иммунокомпрометированных пациентов.

Впервые представлена скоринговая система классов летальности от пневмонии у больных ЛПЗ, находящихся в периоде посттрансплантационной миелосупрессии.

#### **Практическая значимость работы:**

Оценка лучевой семиотики инфекционных поражений легких и внедрение скоринговых систем в повседневную практику предоставит клиницисту возможность быстрого принятия решения в терапии больных лимфопролиферативными заболеваниями с миелосупрессией после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Выявлены рентгенологические признаки инфекционных поражений легких наиболее часто встречающиеся при бактериальной, вирусной и грибковой пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями с миелосупрессией после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, что дает возможность более целенаправленно назначить другие методы исследования и, в свою очередь, своевременно провести коррекцию эмпирической терапии.

Созданная шкала APDD ([A]ttenuation, C-reactive [P]rotein, [D]ay, [D]iastolic blood pressure) для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов, основанная на неблагоприятных предикторах, помогает в стратификации пациентов с выделением класса, имеющего 100%-ный риск летальности, в котором должны проводиться максимально эффективные корректирующие патологические состояния мероприятия и возможные меры для снижения этого риска.

#### **Внедрение результатов исследования:**

Материалы диссертационного исследования внедрены и применяются в практической деятельности отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, отделении лучевой диагностики, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Степень достоверности результатов исследования:**

Степень достоверности результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений (174 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями), современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам.

#### **Личное участие автора в получении результатов:**

Автором лично получены, обработаны, проанализированы все данные клинико-лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

#### **Соответствие содержания исследования научным специальностям:**

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют специальностям: 14.01.12 — онкология; 14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:**

Основное содержание диссертационной работы изложено в 12 печатных работах, из них 6 в рецензируемых научных изданиях. В опубликованных работах в рецензируемых научных изданиях в полной мере изложены основные научные результаты диссертации.

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

#### Список научных работ соискателя ученой степени:

1. Косичкина, А.Б. Лучевая диагностика инфекционных поражений легких у пациентов с онкогематологическими заболеваниями/ А. Б. Косичкина, А. В. Мищенко, С. А. Кулева, И. А. Буровик, Ю. А. Чудиновских, Е. В. Харченко, И. А. Зюзгин, С. М. Алексеев //Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – №. 2. – С. 13-20.
2. Косичкина, А.Б. Роль КТ в диагностике легочного мукормикоза/ А. Б. Косичкина, А. В. Мищенко, С. А. Кулева, Г. Н. Доровских, И. А. Буровик, А. С. Артемьева, А. С. Петрова, С. А. Гарибян, Н. В. Бойко, К. С. Козырева, П. С. Калинин//Медицинская визуализация. – 2018. – №. 5. – С. 45-55.
3. Косичкина, А.Б. Дифференциальная диагностика лимфом средостения: Взгляд онколога и патолога / Е.В. Харченко, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова, А.Б. Косичкина // Медицинский совет. — 2017. — №6 — С.124-131.
4. Косичкина, А.Б. Клинические, Лабораторные и рентгенологические особенности инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами / Ю.А. Чудиновских, Т.Ю. Семиглазова, Н.Н. Климко, А.Б. Косичкина // Медицинский совет. — 2017. — №6 — С.140-145.
5. Косичкина, А.Б. Возможности мультисрезовой компьютерной томографии в диагностике нозокомиальной пневмонии пациентов отделений реаниматологии и интенсивной терапии/ Г.Н. Доровских, С.С. Седельников, А.В. Гребенникова, Д.А. Сулим, А.Б. Косичкина //Радиология-практика – 2019. – №. 2. – С. 6-20.
6. Косичкина, А. Б. КТ в диагностике инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после химиотерапии/ А.Б Косичкина А.Б., А.В. Мищенко, С.А. Кулева., В.В. Данилов //Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – №. 1. – С. 59-67.
7. Косичкина, А.Б. КТ в ранней диагностике инфекционных поражений легких у пациентов с лимфомами после высокодозной химиотерапии / А.Б. Косичкина, И.А. Буровик, С.М. Алексеев, И.С Зюзгин, А.В. Мищенко // III Петербургский международный онкологический форум “Белые ночи”. Сборник научных работ. — Спб., 2017. — С.124-125.
8. Косичкина, А.Б. Особенности КТ-семиотики нейтропенического колита у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии / А.Б. Косичкина, И.А. Буровик, А.В. Мищенко, М.В. Васильев // III Петербургский международный онкологический форум “Белые ночи”. Сборник научных работ. — Спб., 2017. — С.104-105.
9. Косичкина А.Б. и др. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инфекционных поражений легких у онкогематологических пациентов с нейтропенией// Тезисы невского радиологического форума. — Спб., 2018. — С.86-87.
10. Косичкина, А.Б. Возможности дифференциальной диагностики инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями по данным компьютерной томографии/ А.Б Косичкина А.Б., А.В. Мищенко, С.А. Кулева., В.В. Данилов// VI Петербургский международный онкологический форум “Белые ночи”. Сборник научных работ. — Спб., 2020. — С.399.

11. A. Kosichkina et al. CT findings in the differential diagnosis of pulmonary infections in severely neutropenic patients//ECR 2018.2018.doi: 10.1594/ecr2018/C-1687
12. A. Kosichkina et al. CT of Gastrointestinal Complications after High-dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation//ECR 2018.2018.doi: 10.1594/ecr2018/C-1650

### **Заключение**

Диссертационная работа «Диагностика и стратификация риска инфекционных легочных осложнений после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями» Косичкиной Анастасии Борисовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 — онкология; 14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заключение принято на совместном заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации и научного отделения диагностической и интервенционной радиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 21 чел.

Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № от «31» мая 2021 г.

Председатель

Заведующий научным отделом  
инновационных методов  
терапевтической онкологии и  
реабилитации ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н. Н. Петрова»  
Минздрава России  
д.м.н., доцент



Т.Ю. Семиглазова