

**УТВЕРЖДАЮ**

Директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России



А.М. Беляев

« *субаре* » 2020 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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

Диссертация «Инвазивный аспергиллез у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. Факторы риска, клинические проявления, диагностика и лечение» 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.

В период подготовки диссертации соискатель Чудиновских Юлия Александровна проходила обучение в аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки 31.06.01 – клиническая медицина, направленность программы – онкология.

В 2012 г. Чудиновских Ю.А. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

Справка об обучении №501 (сдача кандидатских экзаменов по онкологии, иностранному языку, истории и философии) выдана 19.04.2017 федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Справка об обучении №4746 (сдача кандидатского экзамена по микологии) выдана 11.03.2020 федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: Семиглазова Т.Ю., доктор медицинских наук, доцент, заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Климко Н.Н., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

По итогам обсуждения диссертации «Инвазивный аспергиллез у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. Факторы риска, клинические проявления, диагностика и лечение», представленной на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 03.02.12 – микология. принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, в которой изучена проблема инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами и оценено влияние инвазивного аспергиллеза на результаты лечения В-клеточных лимфом.

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

В-клеточные лимфомы в настоящее время относятся к курабельным заболеваниям, основными методами лечения которых являются лекарственная противоопухолевая терапия, иммунотерапия и лучевая терапия. Однако основной причиной летальных исходов, связанных с лечением, больных В-клеточными лимфомами остаются инфекционные осложнения, в том числе инвазивные микозы. Инвазивный аспергиллез занимает первое место среди всех инвазивных микозов и, несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечении и профилактике этого осложнения, уровень летальности может достигать 90%, а частота прижизненной диагностики инвазивного аспергиллеза не превышает 46%. В большинстве проведенных клинических исследованиях инвазивный аспергиллез изучен в гетерогенных группах онкогематологических больных, включающих различные хронические лимфопролиферативные заболевания, а также острые лейкозы. Инвазивный аспергиллез у больных В-клеточными лимфомами как в зарубежной, так и отечественной литературе практически не изучен. На сегодняшний день недостаточно проведено исследований, позволяющих выявить частоту, факторы риска, особенности клинических проявлений, диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток. Все вышеизложенное определило актуальность данного диссертационного исследования.

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

Впервые определены частота и сроки возникновения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами при проведении первичной и противорецидивной терапии.

Установлены факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами при проведении противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток, что позволяет своевременно выявить группы риска и назначить первичную профилактику инвазивного аспергиллеза.

Не обнаружено отрицательного влияния инвазивного аспергиллеза на выживаемость больных В-клеточными лимфомами как при первичной терапии, так и при терапии рецидива, за исключением больных лимфомой Ходжкина, резистентных к противорецидивному лечению.

Установлено, что ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза и своевременное назначение современной антимикотической терапии позволяют проводить эффективную противоопухолевую терапию, не ухудшая показатели выживаемости больных В-клеточными лимфомами.

#### **Обоснованность и достоверность результатов исследования:**

Достоверность результатов исследования подтверждается большим числом клинических наблюдений (всего в исследование включены сведения о 813 больных В-клеточными лимфомами). В диссертационном исследовании использовались современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, а также применялись соответствующие методы статистической обработки анализа данных.

### **Практическая значимость исследования:**

Определены частота, сроки развития и факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами при проведении противоопухолевой терапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток, что позволяет выявить группы риска и своевременно назначить первичную профилактику.

Полученные данные о клинических проявлениях, данные лабораторных и инструментальных методов исследования инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами могут быть использованы в клинической практике для постановки диагноза инвазивный аспергиллез. Обязательная основа диагностики инвазивного аспергиллеза – тест на галактоманнан, прямая микроскопия и посев.

Стартовая терапия вориконазолом, а также применение фибробронхоскопии для ранней диагностики инвазивного аспергиллеза улучшают 12-недельную, 24-недельную и годовую выживаемость больных В-клеточными лимфомами и позволяют продолжать противоопухолевую терапию.

Ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза и своевременное назначение антимикотической терапии позволяют проводить противоопухолевое лечение без ухудшения показателей выживаемости больных В-клеточными лимфомами.

### **Внедрение результатов исследования:**

Результаты исследования внедрены (акт внедрения от 20.11.2018) в практическую деятельность отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

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

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведения научно-исследовательской работы. Соискатель участвовала в диагностике, определении лечебной тактики и дальнейшем наблюдении пациентов с В-клеточными лимфомами и инвазивным аспергиллезом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, включенных в данное исследование. Самостоятельно выполнила анализ российской и зарубежной литературы, сбор данных, статистическую обработку и анализ полученных результатов, на основании чего были сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня.

### **Соответствие содержания исследования заявленным специальностям:**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки»), специальности 03.02.12 – микология («медицинские науки») п. 8 «Изучение особенностей биологии патогенных для человека грибов и не патогенных грибов, имеющих медицинское значение. Изучение их антигенной активности, изменчивости, механизмов действия, резервуаров в природе, путей распространения, клинического проявления и патогенеза микозов, защитных иммунологических реакций организма в ответ на внедрение в него грибов, методов лабораторной диагностики, средств и методов лечения больных микозами».

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

Основное содержание работы изложено в 12 печатных работах, из них 4 в рецензируемых научных изданиях (ВАК).

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

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:

1. Чудиновских, Ю.А. Клинико-лабораторные особенности инвазивного аспергиллеза у больных лимфомой Ходжкина / Ю.А. Чудиновских, Т.Ю. Семиглазова, А.А. Барчук, О.В. Шадринова, Е.В. Фролова, Т.С. Богомолова, С.М. Игнатьева, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин, Л.В. Филатова, М.С. Моталкина, А.А. Зверькова, И.В. Ишматова, У.Б. Хадонов, Е.В. Харченко, А.Ю. Субора, С.А. Шалаев, Ю.А. Олейник, Н.Н. Климко // Проблемы медицинской микологии. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 7-11.
2. Чудиновских, Ю.А. Клинические, лабораторные и рентгенологические особенности инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами / Ю.А. Чудиновских, Т.Ю. Семиглазова, Н.Н. Климко, А.А. Барчук, О.В. Шадринова, Е.В. Фролова, Т.С. Богомолова, С.М. Игнатьева, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин, Л.В. Филатова, В.В. Семиглазов, Е.В. Харченко, А.Б. Косичкина, М.С. Моталкина, У.Б. Хадонов, Ю.А. Олейник, А.А. Зверькова, И.В. Ишматова, А.Ю. Субора, С.А. Шалаев, П.С. Шило // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 140-145.
3. 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.С. Зюзгин, С.М. Алексеев // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 2. – С. 13-20.
4. Шадринова, О.В. Инвазивный аспергиллез и мукормикоз у онкогематологических больных / О.В. Шадринова, С.Н. Хостелиди, Ю.А. Чудиновских, Н.С. Забиров, Ю.В. Борзова, Е.А. Десятник, А.Г. Волкова, М.О. Попова, И.В. Маркова, О.С. Успенская, О.С. Ружинская, Т.В. Шнейдер, Т.С. Богомолова, С.М. Игнатьева, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев, Н.Н. Климко // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 39-47.
5. Чудиновских, Ю.А. Инвазивный аспергиллез у больных В-клеточными лимфомами на фоне химиотерапии: клинические проявления, диагностика, лечение / Ю.А. Чудиновских, Т.Ю. Семиглазова, Н.Н. Климко, А.А. Барчук, О.В. Шадринова, Е.В. Фролова, Т.С. Богомолова, С.М. Игнатьева [и др.] // Белые ночи – 2017: сб. науч. работ III Петербургского междунар. онкологического форума. – СПб., 2017. – С. 222.
6. Чудиновских, Ю.А. Инвазивный аспергиллез у больных В-клеточными лимфомами на фоне химиотерапии / Ю.А. Чудиновских // Сб. науч. тр. молодых ученых. – СПб., 2017. – С. 179-185.
7. Чудиновских, Ю.А. Клиника, диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза у больных лимфомой Ходжкина / Ю.А. Чудиновских, Д.С. Пасекова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины: сб. тез. LXXVIII науч.-практ. конф. – СПб., 2017. – С. 131.
8. Chudinovskikh, J.A. Clinical, laboratory and CT scan features of invasive aspergillosis in patients with B-cell lymphoma / J.A. Chudinovskikh, T.U. Semiglazova, O.V. Shadrivova, E.V. Frolova, T.S. Bogomolova, S.M. Ignatyeva, S.M. Alekseev, I.S. Zuzgin, L.V. Filatova, M.S. Motalkina, U.B. Hadonov, E.V. Harchenko, J.A. Oleinik, P.S. Shilo, N.N. Klimko // Mycoses. – 2017. – Vol. 60, Suppl. 2. – P. 174-175.
9. Chudinovskikh, J.A. Invasive aspergillosis in patients with Hodgkin and non-hodgkin lymphoma/ J. Chudinovskikh, T. Semiglazova, O. Shadrivova, E. Frolova, T. Bogomolova, S. Ignatyeva, S. Alekseev, I Zuzgin, E. Harchenko, J. Oleinik, A. Smirnova, N. Klimko // ISHAM-Medical Mycology. – 2018. – Vol. 56, № S2. – P. 97.

10. Shadrivova, O.V. Abdominal organs involvement in patients with invasive aspergillosis: results of the multicenter study in Saint Petersburg, Russia / O.V. Shadrivova, M.A. Shevyakov, E.A. Desyatik, S.M. Ignatyeva, I.S. Zjuzgin, J.A. Chudinovskikh, O.S. Uspenskaya, T.V. Terskova, A.V. Luft, M.O. Popova, A.G. Volkova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev, N.N. Klimko // Medical Mycology. – 2018. – Vol. 56, № S2. – P. 74.
11. Chudinovskikh, J. Frequency, aetiology, diagnostics and treatment of invasive aspergillosis in patients with B-cell lymphoma (Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma) / J. Chudinovskikh, T. Semiglazova, M. Popova, O. Shadrivova, E. Frolova, T. Bogomolova, S. Ignatyeva, S. Alekseev, I. Zuzgin, L. Filatova, J. Oleinik, N. Klimko // 29<sup>th</sup> ECCMID. – Amsterdam, Netherlands, 2019.
12. Chudinovskikh, J. Invasive aspergillosis in patients with B-cell lymphoma / J. Chudinovskikh, T. Semiglazova, M. Popova, O. Shadrivova, E. Frolova, T. Bogomolova, S. Ignatyeva, S. Alekseev, I. Zuzgin, L. Filatova, J. Oleinik, N. Klimko // HemaSphere. – 2019. – Vol. 3, Iss. S1. – P. 589.

### **Заключение**

Диссертационная работа «Инвазивный аспергиллез у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии. Факторы риска, клинические проявления, диагностика и лечение» Чудиновских Юлии Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 03.02.12 – микология.

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

Присутствовало на заседании 23 человека.

Результаты голосования: «за» – 23, «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник  
научного отдела  
инновационных методов терапевтической  
онкологии и реабилитации



С.А. Проценко