

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
член-корр. РАН, д.б.н., профессор

В.А. Степанов

2021 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Чудиновских Юлии Александровны на тему: «Особенности диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 03.02.12 – микология

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время В-клеточные лимфомы относятся к потенциально излечимым злокачественным заболеваниям. Применение новых противоопухолевых препаратов, методов аутологичной и аллогенной трансплантации костного мозга, интенсификация цитостатической терапии, внедрение CAR-T-клеточной терапии привели, с одной стороны, к повышению эффективности лечения В-клеточных лимфом, с другой – к росту числа инфекционных осложнений.

Инвазивные микозы, в том числе вызванные редкими возбудителями, в последние годы стали диагностироваться все чаще. Грибы рода *Aspergillus* являются основными возбудителями инвазивных микозов среди онкогематологических больных. К факторам риска развития плесневой инфекции относятся: длительный период агранулоцитоза, применение глюкокортикостероидов в течение 3 недель, аллогенная трансплантация костного мозга, острая реакция «трансплантат против хозяина» тяжелой степени, иммуносупрессивная терапия и трансплантация органов. Основными группами риска развития инвазивного аспергиллеза являются пациенты с острым миелобластным лейкозом и рецидивом острого лейкоза.

Проблема инвазивного аспергиллеза в группе В-клеточных лимфом в настоящее время изучена недостаточно. Отсутствуют данные об особенностях этиологии, сроках развития, клинических проявлений, лабораторных и инструментальных методах диагностики инвазивного аспергиллеза у данной группы пациентов. Одной из задач диссертационного исследования Ю.А. Чудиновских является изучение факторов риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне

противоопухолевой терапии. Решение этой задачи, а также изучение частоты инвазивного аспергиллеза позволят выделить группу пациентов В-клеточными лимфомами, нуждающихся в назначении первичной профилактики инвазивного аспергиллеза. Изучение диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом, позволит улучшить эффективность лечения данной группы больных, что и определяет цель данной диссертационной работы.

Научная новизна

Впервые в группе больных В-клеточными лимфомами изучено трудно диагностируемое инфекционное осложнение – инвазивный аспергиллез. Проанализирована частота инвазивного аспергиллеза у больных, получающих как первичную противоопухолевую терапию, так и терапию по поводу рецидивов и резистентных форм. Выделена группа больных с частотой инвазивного аспергиллеза выше 10%. Представлены данные о сроках возникновения инвазивного аспергиллеза на фоне противоопухолевой терапии, изучена структура возбудителей, а также клинические проявления инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами. Подробно изучена лабораторная и КТ-диагностика инвазивного аспергиллеза в данной группе больных. Помимо известных факторов риска изучаемого инфекционного осложнения, выделены новые факторы, характерные для В-клеточных лимфом: В-симптомы в дебюте лимфомы, рецидив лимфомы, сопутствующая патология легких и почек, лучевая терапия на область средостения в анамнезе. Оценена краткосрочная выживаемость (12-, 24-недельная, годовая) больных В-клеточными лимфомами с инвазивным аспергиллезом, а также влияние инвазивного аспергиллеза на долгосрочную выживаемость больных В-клеточными лимфомами при проведении первичной терапии и терапии резистентных форм.

Научно-практическая значимость

Представленные данные об этиологии, особенностях клинической картины, лабораторной и инструментальной диагностики инвазивного аспергиллеза создают основу для дальнейшего изучения этого вопроса среди больных В-клеточными лимфомами. Данные о частоте и факторах риска инвазивного аспергиллеза позволяют выделить группу больных, нуждающихся в профилактике данного инфекционного осложнения на фоне противоопухолевой терапии. Результаты исследования подтверждают, что ранняя диагностика изучаемой инфекции и своевременное назначение адекватной антимикотической терапии не влияют на результаты лечения В-клеточных лимфом.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация является завершенным научным исследованием. Диссертационная работа выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базе отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии при сотрудничестве с клиникой НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки) и специальности 03.02.12 – микология (медицинские науки).

Результаты диссертационной работы широко представлены в печатных работах. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Апробация диссертации состоялась на объединенной научно - практической конференции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с кафедрами онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ежегодном III, IV и VI Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2017, 2018, 2020); Конкурсе научных работ молодых ученых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 2017); Российско-китайской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии «XIX, XX Кашкинские чтения» (Санкт-Петербург, 2016, 2017); VIII Международной конференции по медицинской микологии (Белград, 2017); 24-м Конгрессе европейской ассоциации гематологов (Амстердам, 2019); 29-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Амстердам, 2019), 9-ой конференции «Успехи в борьбе с аспергиллезом и мукомикозом» (Лугано, 2020).

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения и обусловлена большим объемом исследования (всего в исследование были включены сведения о 813 больных В-клеточными лимфомами, из них – 126 с инвазивным аспергиллезом).

Отмечен современный и грамотный подход к формированию дизайна исследования. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования,

соответствуют поставленной цели и задачам и представляют большой научный и клинический интерес. Положения диссертационной работы вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Для статистической обработки полученных результатов применялись методы как непараметрической, так и параметрической статистики. Полученные результаты сопоставимы с результатами международных исследований и согласуются с отечественными и зарубежными публикациями по данной проблеме.

Общая характеристика работы

Диссертация написана согласно современным требованиям и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертационная работа изложена на 156 страницах, содержит 22 таблицы и 52 рисунка. Список литературы включает 120 источников, в том числе 19 отечественных и 101 зарубежный.

Введение содержит актуальность темы исследования, степень ее разработанности, формулировки цели и задач. Автор показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость, степень достоверности и результаты апробации работы, формулирует положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет обзор литературы, изложенный на 43 страницах, который отражает современное состояние изучаемой проблемы. Автор приводит актуальные эпидемиологические данные по заболеваемости лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, представлены данные об эволюции противоопухолевого лечения до наших дней. В литературном обзоре отражена связь современного противоопухолевого лечения и инфекционных осложнений. Подробно представлена структура инфекций, возникающих на фоне цитостатической терапии В-клеточных лимфом. Проблема инвазивного аспергиллеза освещена у больных различными лимфопролиферативными заболеваниями. На основании анализа преимущественно зарубежных публикаций автором представлены данные о частоте, факторах риска, клинических и рентгенологических особенностях инвазивного аспергиллеза у больных лимфомой Ходжкина, В- и Т-клеточными неходжкинскими лимфомами, множественной миеломой. Выделены перспективные направления для дальнейшего изучения темы исследования, подчеркнута актуальность работы, посвященной изучению инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами.

Во второй главе «Материал и методы» приведена клиническая характеристика больных, включенных в исследование. Всего в исследование было включено 813 больных из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и базы данных НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова в период с 1998 по 2017 гг. Для решения поставленных задач были сформированы отдельные группы больных. В основную группу для изучения этиологии, сроков развития, диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами включены сведения о 126 больных. В результате применения дизайна исследования «случай-контроль» выявлены факторы риска инвазивного аспергиллеза в данной группе больных. Подробно описаны лабораторные и инструментальные методы диагностики инвазивного аспергиллеза. Представлены методы оценки краткосрочной выживаемости, ассоциированной с инвазивным аспергиллезом, и долгосрочной выживаемости В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом. Приведено описание статистических методов, использованных для обработки результатов исследования. Достоверность сделанных выводов подтверждается достаточным объемом выборки и корректным использованием статистических методов.

Третья глава является основной в диссертации и включает в себя полученные в ходе диссертационного исследования результаты. Наиболее интересными являются данные по выживаемости больных В-клеточными лимфомами, осложненными инвазивным аспергиллезом. Обнаружено, что инвазивный аспергиллез не влияет на общую выживаемость больных на фоне первичной противоопухолевой терапии, а также терапии рецидивов и резистентных форм. Однако выявлено, что в группе больных резистентными формами лимфомы Ходжкина инвазивный аспергиллез значительно ухудшает показатели выживаемости.

Определена частота инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами (4,98%), представлена структура возбудителей инвазивного аспергиллеза. Приводится описание клинической картины инвазивного аспергиллеза, а также КТ-признаков при поражении легких. В работе подтверждено отсутствие специфических клинических и рентгенологических признаков. Приведены данные о факторах риска развития инвазивного аспергиллеза у В-клеточных лимфом, в том числе новых, ранее не описанных в исследованиях: В-симптомы, рецидив лимфомы, сопутствующая патология легких и почек, проведение лучевой терапии на область средостения в анамнезе. Соискателем выполнен анализ лабораторной и инструментальной диагностики инвазивного аспергиллеза, подчеркнута важность выполнения КТ легких, фибробронхоскопии и теста на галактоманнан в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке

крови. Приведены данные о методах лечения инвазивного аспергиллеза и краткосрочной выживаемости, отражающей эффективность лечения изучаемой плесневой инфекции у данной группы пациентов.

В четвертой главе представлен подробный сравнительный анализ полученных результатов и данных литературы. Обсуждаются выявленные закономерности, рассматриваются вмешивающиеся факторы, которые могли повлиять на полученные результаты. Выводы и практические рекомендации сформулированы таким образом, что являются логичным продолжением полученных результатов. Автореферат полностью отражает содержание работы.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. К числу замечаний следует отнести некоторые стилистические неточности и опечатки в тексте диссертации, однако они не сказываются на общей положительной оценке выполненной работы.

Рекомендации по внедрению результатов исследования

Практические рекомендации, базирующиеся на полученных данных, могут служить основой для внедрения результатов исследования в клиническую практику. Полученные данные о частоте, этиологии, факторах риска, сроках возникновения, особенностях диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами могут быть использованы в работе онкологических и гематологических учреждений, оказывающих помощь пациентам с указанными формами лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом. Выявленные факторы, влияющие на краткосрочную выживаемость больных В-клеточными лимфомами, позволяют улучшить раннюю диагностику инвазивного аспергиллеза и повысить эффективность лечения. Разработанные в диссертации рекомендации внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Заключение

Диссертация Юлии Александровны Чудиновских «Особенности диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой. В ней на основании

выполненных автором исследований содержится решение задачи, имеющей существенное значение для клинической онкологии - улучшение эффективности лечения В-клеточных лимфом, осложнённых инвазивным аспергиллезом.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (с изменениями от 21.04.2016г. №335 и от 02.08.2016г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 03.02.12 – микология.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Чудиновских Ю.А. обсужден и одобрен на заседании отделения химиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ 18 мая 2021 года, протокол № 5.

Заведующий отделением химиотерапии
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
доктор мед. наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Дата: «19» мая 2021

Гольдберг В.Е.

Подпись В.Е. Гольдберга ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь Томского НИМЦ, к.б.н.

Дата: «19» мая 2021

Хитринская И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Тел. 8(3822)-51-33-06; E-mail: center@tnimc.ru, <http://www.tnimc.ru>