

*На правах рукописи*

**ЧУДИНОВСКИХ**  
**Юлия Александровна**

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ  
ЛИМФОМ, ОСЛОЖНЕННЫХ ИНВАЗИВНЫМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ**

14.01.12 – Онкология

03.02.12 – Микология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, доцент **Семиглазова Татьяна Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор **Климко Николай Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Ильин Николай Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник

**Новичкова Галина Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, генеральный директор

**Ведущее учреждение:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центра Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2021 г. в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В-клеточные лимфомы (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) относятся к группе курабельных злокачественных новообразований (Поддубная И.В., 2018). Современные методы системной и лучевой терапии позволяют рассчитывать на излечение большинства больных В-клеточными лимфомами. Однако на непосредственные и отдаленные результаты лечения могут значимо влиять инфекционные осложнения, включая инвазивный аспергиллез (ИА).

Среди онкогематологических больных ИА занимает первое место среди всех инвазивных микозов и составляет 60-82% (Попова М.О., 2012). Летальность от ИА может достигать 90%, несмотря на наличие эффективных лекарственных препаратов, а частота прижизненной диагностики ИА не превышает 46% (Dignani M., 2014).

Отечественные и международные исследования на тему диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза включали больных преимущественно острыми лейкозами, а также лимфомами В- и Т-клеточного происхождения, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом (Gil L., 2008; Nosari A., 2013). При этом в структуре заболеваемости ИА среди онкогематологических больных лимфомы занимают второе место (26%) после острых лейкозов (Klimko N., 2019). Исследования, посвященные изучению факторов риска, этиологии, особенностей диагностики и терапии ИА только у больных В-клеточными лимфомами на сегодняшний день отсутствуют.

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, направленного на повышение эффективности лечения В-клеточных лимфом (лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом), осложненных инвазивным аспергиллезом.

### **Степень разработанности темы**

Лимфомы являются потенциально излечимыми злокачественными новообразованиями. Современные методы лечения, включающие новые противоопухолевые препараты и трансплантацию костного мозга, часто сопровождаются различными инфекционными осложнениями, в том числе инвазивным аспергиллезом (Shao L., 2020).

Частота инвазивного аспергиллеза у больных лимфопролиферативными заболеваниями колеблется от 3 до 21,6% и зависит от выборки больных (Lortholary O., 2011; Nosari A., 2013).

В настоящий момент исследования по изучению факторов риска, диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза представлены в основном на разнородной группе онкогематологических больных (Такаока К., 2014; Jasmine С., 2015).

### **Цель исследования**

Повышение эффективности лечения В-клеточных лимфом (лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом), осложненных инвазивным аспергиллезом.

### **Задачи исследования**

1. Оценить показатели выживаемости больных В-клеточными лимфомами (лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами), осложненными инвазивным аспергиллезом.
2. Определить частоту, этиологию и факторы риска инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.
3. Изучить клинические проявления и методы диагностики инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами.
4. Проанализировать эффективность лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами.

### **Научная новизна исследования**

Оценена эффективность лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами, а также влияние инвазивного аспергиллеза на выживаемость больных В-клеточными лимфомами (лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами) как при проведении первичной терапии, так и терапии рецидивов и резистентных форм.

Впервые изучен инвазивный аспергиллез в группе больных В-клеточными лимфомами. Получены данные о частоте, этиологии, сроках возникновения, клинических проявлениях и особенностях диагностики инвазивного аспергиллеза. Выявлены новые факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами при проведении противоопухолевой терапии, такие как

наличие В-симптомов в дебюте лимфомы, рецидив лимфомы, сопутствующая патология легких и почек, лучевая терапия на область средостения в анамнезе.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные данные имеют как фундаментальное значение – расширяют представления о факторах, влияющих на выживаемость больных В-клеточными лимфомами, осложненными инвазивным аспергиллезом, так и прикладное значение – создают основу для дальнейшего изучения этиологии, частоты, особенностей диагностики и выявления новых факторов риска развития инвазивного аспергиллеза, что позволит выделить группы больных В-клеточными лимфомами, нуждающихся в назначении первичной профилактики ИА на фоне противоопухолевой терапии.

### **Методология и методы исследования**

Данная научная квалификационная работа выполнена в дизайне наблюдательного, контролируемого исследования с применением методики «случай-контроль». Результаты диссертационного исследования основаны на репрезентативном клиническом материале. Для анализа этиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами применяли описательный метод.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Инвазивный аспергиллез не влияет на общую выживаемость больных В-клеточными лимфомами, за исключением больных лимфомой Ходжкина, получающих терапию по поводу рецидивов и резистентных форм.
2. Выживаемость в течение 12, 24 недель и 1 года, ассоциированная с инвазивным аспергиллезом, у больных В-клеточными лимфомами зависит от своевременности диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза.
3. Частота инвазивного аспергиллеза у больных неходжкинскими лимфомами на фоне терапии рецидивов и резистентных форм значимо выше, чем на этапе первичной терапии.
4. К факторам риска развития инвазивного аспергиллеза у В-клеточных лимфом, помимо агранулоцитоза и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, относятся В-симптомы в дебюте лимфомы, рецидив основного заболевания, сопутствующая патология легких и почек, лучевая терапия на область средостения в анамнезе.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность результатов исследования подтверждается большим числом клинических наблюдений. В диссертационном исследовании использовали современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, а также методы статистической обработки данных.

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 России (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 мукормикозом» (Лугано, 2020).

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования отражены в научных статьях, 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.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 работ в научных журналах, из которых 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведения научно-исследовательской работы. Автором самостоятельно осуществлен сбор данных,

разработан дизайн исследования, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования. Автор изучал этиологию, факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами, а также участвовал в диагностике, определении лечебной тактики и дальнейшем наблюдении большинства больных В-клеточными лимфомами, включенных в данное исследование.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки») и специальности 03.02.12 – микология («медицинские науки»).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 22 таблицы, 52 рисунка. Библиографический указатель включает 120 источников, из них – 19 отечественных, 101 – зарубежный.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Квалификационное исследование выполнено 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.

Проведение диссертационного исследования рассмотрено и одобрено в соответствии с нормативными документами на заседании Локального Этического Комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 20 от 23.11.2017 года).

**Характеристика больных.** В исследование включены сведения о 813 больных В-клеточными лимфомами, полученные из первичной документации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (n=723) с 2014 по 2017 гг. и базы данных НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (n=90) с 1998 по 2015 гг.

Для решения поставленных задач с учетом научной методологии и целостности данных были сформированы отдельные группы больных лимфомами. В основную исследовательскую группу для изучения этиологии, сроков развития, клинических проявлений и методов диагностики, а также эффективности терапии ИА были включены сведения о 126 больных В-клеточными лимфомами с «вероятным» или «доказанным» ИА по критериям EORTC/MSG, 2008, из них с лимфомой Ходжкина (ЛХ) – 59 (48%), с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – 67 (52%). Медиана наблюдения за больными, включенными в эту группу, составила 12 (от 1 до 120) месяцев. Общая характеристика основной исследовательской группы больных В-клеточными лимфомами, осложненными ИА, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, осложненными инвазивным аспергиллезом

Переменные	Лимфома Ходжкина (+) ИА, (n=59)	Неходжкинские лимфомы (+) ИА, (n=67)
Характеристики больных/лимфомы		
Возраст, года (медиана)	16-65 (31)	19-77 (54)
Пол муж/жен	32 (54,2%)/27 (45,8%)	43 (64,2%)/24(35,8%)
Диагноз		
ЛХ классическая:	100% (59)	–
нодулярный склероз	64,4% (38/59)	–
смешанноклеточный вариант	10,2% (6/59)	–
тип преобладания лимфоидной ткани	3,4% (2/59)	–
лимфоидное истощение	–	–
Не установлен морфологический подтип	22% (13/59)	–
ДБКЛ	–	64,2% (43/67)
Первичная медиастинальная В-кл лимфома	–	8,9% (6/67)
Лимфома зоны мантии	–	8,9% (6/67)
Лимфома из малых лимфоцитов	–	6% (4/67)
Лимфома маргинальной зоны	–	4,5% (3/67)
Лимфома Беркитта	–	3% (2/67)
Фолликулярная лимфома	–	3% (2/67)
Первичная лимфома ЦНС	–	1,5% (1/67)



Продолжение таблицы 1

Переменные	Лимфома Ходжкина (+) ИА, (n=59)	Неходжкинские лимфомы (+) ИА, (n=67)
Стадия:		
локализованная (I-II)	42,4% (25/59)	19,4% (13/67)
распространенная (III-IV)	40,7% (24/59)	43,3% (29/67)
не указана	16,9% (10/59)	37,3% (25/67)
Фаза заболевания:		
рецидив / резистентность	44,1% (26/59)	46,3% (31/67)
дебют	42,4% (25/59)	44,8% (30/67)
не указана	13,5% (8/59)	8,9% (6/67)
Прогноз:		
благоприятный	20% (4/20)	5,6% (1/18)
промежуточный	–	44,4% (8/18)
неблагоприятный	80% (16/20)	50% (9/18)
Количество линий ПХТ:		
1	40,7% (24/59)	43,3% (29/67)
≥2	40,7% (24/59)	44,8% (30/67)
Не указано	18,6% (11/59)	11,9% (8/67)
Всего циклов ПХТ	380	341
Медиана циклов ПХТ (перед ИА)	4 (1-19)	2 (1-12)
ПХТ с ГКС <sup>а</sup> (количество больных)	78% (39/50)	90,7% (49/54)
Таргетная терапия <sup>б</sup>	4% (2/50)	75,5% (37/49)
ВДХТ с аутоТГСК	15,3% (9/59)	7,5% (5/67)
аллоТГСК	8,5% (5/59)	5,9% (4/67)
Примечание – <sup>а</sup> ПХТ с ГКС – полихимиотерапия с глюкокортикостероидами (применение ГКС в составе цикла ПХТ в период диагностики ИА или в предшествующие 60 дней до развития ИА); <sup>б</sup> Таргетная терапия (ритуксимаб в группе НХЛ и CD20+ ЛХ, брентуксимаб ведотин в группе ЛХ).		

Для изучения факторов риска развития ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии был выбран дизайн исследования – «случай-контроль» – 1:1. Всего включили 252 больных, из них вышеперечисленные 126 больных с ИА и 126 больных без ИА, подобранные по возрасту,

гистологическому типу лимфомы, стадии и методам лечения. Для определения частоты ИА у больных В-клеточными лимфомами изучены данные о 723 больных, которые получили 2 031 циклов ПХТ с 2014 по 2017 гг.

Анализ влияния ИА на результаты лечения В-клеточных лимфом проведен у 165 больных, получивших противоопухолевую терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2017 гг. («случай-контроль» в соотношении 1:4,6). Из них 105 больных получили первичную терапию (больные с ИА – 20, больные без ИА – 85) и 60 больных – терапию по поводу рецидивов и резистентных форм (больные с ИА – 16, больные без ИА – 44). На основании полученных данных у больных В-клеточными лимфомами оценили общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и безрецидивную выживаемость (БРВ). Выбор режима системной терапии лимфом и лечения инфекционных осложнений осуществляли в соответствии с рекомендациями Национального гематологического общества, Немецкого общества гематологии и онкологии (DGHO), Американского общества онкологов (NCCN) и Американского общества инфекционистов (IDSA), Европейского общества инфекционистов и клинических микробиологов (ESCMID).

**Методы исследования.** Диагностику инвазивного аспергиллеза и оценку эффективности лечения проводили с учетом критериев EORTC/MSG 2008 года. В исследование были включены пациенты с «вероятным» и «доказанным» инвазивным аспергиллезом. Диагноз ИА устанавливали на совокупности клинических, рентгенологических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Из рентгенологических методов диагностики ИА применяли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, придаточных пазух носа в режиме высокого разрешения, ультразвуковое исследование или КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также магнитно-резонансную томографию головного мозга. Инструментальные методы диагностики включали фибробронхоскопию (ФБС) с забором брохоальвеолярного лаважа (БАЛ), спинномозговую пункцию, плевральную пункцию, пункцию придаточных пазух носа и биопсию пораженных тканей. Лабораторная диагностика включала определение уровня галактоманна методом иммуноферментного анализа (*Platelia Aspergillus*), микроскопию и посев биосубстратов; гистологическое исследование биоптатов.

В сыворотке крови, спинномозговой жидкости и жидкости из плевральной полости тест на галактоманнан считали положительным при индексе оптической плотности выше 0,5, в БАЛ – выше 1,0. Для микроскопии биосубстратов изготавливали препараты с добавлением флюоресцирующего маркера – калькофлуора белого. Окрашенные препараты анализировали в люминесцентном микроскопе при увеличении  $\times 100$  и  $\times 400$  и определяли в пораженных тканях септированный мицелий, ветвящийся под углом  $45^\circ$ . Посев БАЛ проводили на специализированной среде – агаре Сабуро. Вид возбудителя определяли с учетом особенностей культуры, а также морфологических и физиологических свойств возбудителя. Биопсийный или аутопсийный материал окрашивали гематоксилин-эозином, азур-эозином и по Гомори-Грокотту.

Для постановки диагноза инвазивного аспергиллеза применялся алгоритм, разработанный Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID).

Оценку эффективности лечения ИА проводили с помощью оценки общей выживаемости больных в течение 12, 24 недель и 1 года с момента установления диагноза ИА.

### **Статистическая обработка данных**

Для описания категориальных данных рассчитывали абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений с ошибкой среднего. Для количественных данных выполняли проверку нормальности данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описывали через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описывали при помощи медианы, 25 и 75% квартилей. Для анализа качественных данных мы использовали критерий Фишера, Хи-квадрат и рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Для сравнения групп по нормально распределенным данным использовали критерий ANOVA (ANalysis Of VAriance – однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовали критерий Манна-Уитни (в случае сравнения 2 групп) и критерий Краскела-Уоллиса (в случае 3 и более групп).

Выживаемость больных исследовали при помощи кривых дожития методом Каплана-Мейера, сравнение времени выживаемости в двух группах проводили с помощью логрангового критерия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенного исследования выявлено, что ИА не влияет на показатели долгосрочной выживаемости больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии.

У больных В-клеточными лимфомами с ИА и без ИА, получающих первичную противоопухолевую терапию, ИА не ухудшает показатели 4-летней выживаемости:

- ОВ составила 95% против 85,9% у больных без ИА ( $p=0,263$ ) (рисунок 1);
- ВБП – 90% против 74,1% ( $p=0,143$ );
- ВРВ – 94,7% против 84,9% ( $p=0,291$ ), соответственно.

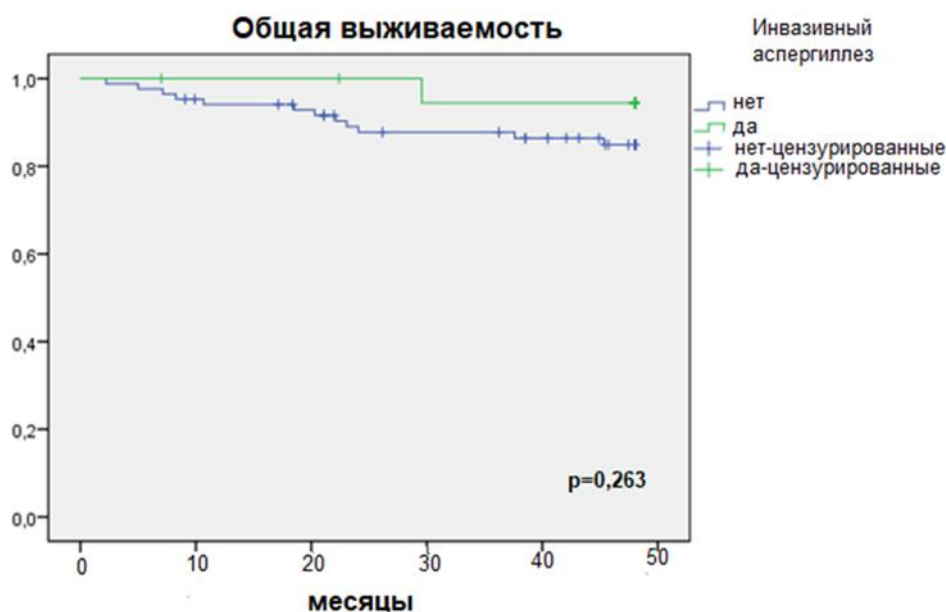


Рисунок 1 – Общая выживаемость больных В-клеточными лимфомами при проведении первичной противоопухолевой терапии ± ИА.

При проведении первичной терапии в группах ЛХ и НХЛ инвазивный аспергиллез также не ухудшает показатели 4-летней выживаемости:

- ОВ составила 100% с ИА и 88,6% без ИА,  $p=0,227$ ; 87,5% с ИА и 84% без ИА,  $p=0,726$ ;

- ВБП – 91,7% против 80%,  $p=0,433$ ; 87,5% против 70%,  $p=0,281$ ;
- БРВ – 100% против 90,3%,  $p=0,334$ ; 87,5% против 81%,  $p=0,606$ , соответственно.

У больных В-клеточными лимфомами в целом и в группе больных НХЛ, получающих терапию по поводу рецидивов и резистентных форм, ИА не влияет на показатели 3-летней выживаемости:

- ОВ составила 56,3% с ИА против 77,3% без ИА,  $p=0,109$ ; 70% с ИА против 68,4% без ИА,  $p=0,723$  (рисунок 2);
- ВБП – 37,5% против 54,5%,  $p=0,271$ ; 50% против 47,4%,  $p=0,658$ ;
- БРВ – 66,7% против 82,1%,  $p=0,385$ ; 83,3% против 80%,  $p=0,812$ , соответственно.

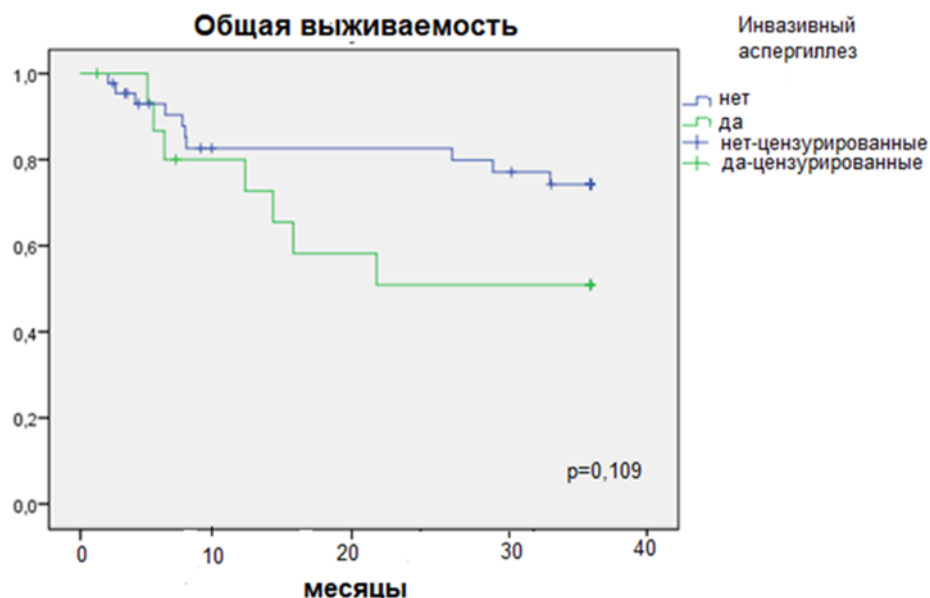


Рисунок 2 – Общая выживаемость больных В-клеточными лимфомами при проведении терапии рецидивов и резистентных форм  $\pm$  ИА.

Однако в группе больных ЛХ при терапии рецидивов и резистентных форм ИА ухудшает показатели 3-летней выживаемости:

- ОВ составила 33,3% с ИА против 84% без ИА,  $p=0,004$ ;
- ВБП – 16,7% против 60%,  $p=0,007$ ;
- БРВ – 33,3% против 83,3%,  $p=0,048$ , соответственно.

Частота ИА («вероятного» и «доказанного») у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 4,98%, в группах ЛХ

и НХЛ значимых различий не обнаружено (ЛХ – 5,59% против НХЛ – 4,49%,  $p=0,49$ ). Частота ИА у больных В-клеточными лимфомами в целом и в группе ЛХ при проведении первичной терапии, терапии рецидивов и резистентных форм значимо не различалась: 4,09% против 7,14% и 6% против 4,92% соответственно. Однако в группе НХЛ при лечении рецидивов и резистентных форм, частота ИА составила 10,23%, что значимо выше, чем при проведении первичной ПХТ – 2,88% ( $p=0,004$ ). Частота ИА после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) у больных В-клеточными лимфомами составила 2,86%, в группах ЛХ и НХЛ значимо не различалась: 2,35% против 3,33% соответственно ( $p>0,05$ ).

При развитии ИА высеv грибов рода *Aspergillus* spp. был получен у 42 (33,3%) больных. Возбудителями ИА у больных В-клеточными лимфомами были: *A. fumigatus* (40,8%), *A. niger* (38,8%), *A. flavus* (14,3%), *A. ustus* (4,1%), *A. nidulans* (2%). Доля грибов *Aspergillus non-fumigatus* составила 69% (29/42). Наиболее часто среди возбудителей *Aspergillus non-fumigatus* встречался *A.niger* – 65,5% (19/29), остальные (*A.flavus*, *A.nidulans*, *A.ustus*) – 24,1%, 3,5%, 6,9% соответственно. У 16,7% (7/42) больных ИА выявили два вида *Aspergillus* spp. У 11,9% (15/126) больных одновременно и/или последовательно диагностировали сочетание инвазивных микозов: ИА с мукормикозом – 5,6%, инвазивным кандидозом – 3,9%, пневмоцистной пневмонией – 2,4%.

Частота бактериальных инфекций у больных В-клеточными лимфомами, осложненными ИА, составила 33,33% (ЛХ – 32,2%, НХЛ – 34,33%), вирусных инфекций – 11,9% (ЛХ – 13,55%, НХЛ – 10,44%).

Анализ факторов риска развития ИА проводили как в объединенной группе В-клеточных лимфом ( $n=252$ ), так и отдельно в группах ЛХ ( $n=118$ ) и НХЛ ( $n=134$ ) с учетом гистологических особенностей и подходов противоопухолевой терапии. В группе В-клеточных лимфом наиболее значимые факторы риска развития ИА представлены в таблице 2. В группе больных ЛХ дополнительным фактором риска была сопутствующая вирусная инфекция; в группе больных НХЛ – проведение 2 и более линий химиотерапии.

Таблица 2 – Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии

В-клеточные лимфомы	ОШ	(95% ДИ)	p
В-симптомы в дебюте лимфомы	1,7	(0,997-3,059)	0,035*
рецидив лимфомы	2,2	(1,267-3,697)	0,005
сопутствующая патология легких	5,5	(1,624-18,391)	0,007
сопутствующая патология почек	2,8	(1,076-7,128)	0,03
аллогенная ТГСК в анамнезе	1,45	(1,136-1,851)	0,002
лучевая терапия на область средостения в анамнезе	2,1	(0,991-4,444)	0,041*
агранулоцитоз в период диагностики ИА	2,8	(1,662-4,824)	0,000
агранулоцитоз в предшествующие 60 дней	3,2	(1,373-7,495)	0,006
ЛХ	ОШ	(95% ДИ)	p
В-симптомы в дебюте лимфомы	2,2	(0,981-4,818)	0,042*
сопутствующая патология почек	5,3	(1,244-22,479)	0,028
сопутствующая вирусная инфекция	1,2	(1,049-1,305)	0,002
агранулоцитоз в период диагностики ИА	2,3	(1,072-4,953)	0,037
НХЛ	ОШ	(95% ДИ)	p
рецидив лимфомы	3,3	(1,523-7,094)	0,003
≥2 линий ПХТ	2,6	(1,117-6,024)	0,032
сопутствующая патология легких	9,1	(2,037-41,046)	0,004
аллогенная ТГСК в анамнезе	1,5	(1,005-2,238)	0,047*
агранулоцитоз в период диагностики ИА	3,4	(1,624-7,201)	0,001
агранулоцитоз в предшествующие 60 дней	3,6	(1,079-12,008)	0,041
Примечание – * – 1-сторонний точный критерий Фишера.			

Степень агрессивности лимфомы (индолентная/агрессивная), прогноз лимфомы, сопутствующая бактериальная инфекция, доза и длительность терапии глюкокортикостероидами не оказывают влияния на частоту развития ИА у больных В-клеточными лимфомами.

Ремиссия основного заболевания в обеих группах исследования (ЛХ и НХЛ) являлась общим благоприятным фактором снижения риска развития ИА (p=0,006).

Клинические признаки ИА у больных В-клеточными лимфомами неспецифичны и обусловлены локализацией инфекционного процесса. Основным

органом поражения при ИА у больных В-клеточными лимфомами были легкие (100%). Сочетание поражения легких и других органов и тканей выявили у 3,17% больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 1,69%, НХЛ – 4,48%). Наиболее частыми клиническими проявлениями ИА легких у больных В-клеточными лимфомами являются: лихорадка – 79,6% (ЛХ – 76,9%, НХЛ – 82,1%), кашель – 59,3% (ЛХ – 54%, НХЛ – 63,8%), признаки дыхательной недостаточности – 39% (ЛХ – 34,7%, НХЛ – 42,9%). Более характерные для ИА легких такие клинические признаки, как кровохарканье и боль в грудной клетке, встречаются лишь у 5,6% (ЛХ – 1,9%, НХЛ – 9,1%) и 4,9% (ЛХ – 3,8%, НХЛ – 5,3%) больных соответственно. Достоверных различий в клинической картине ИА в группах ЛХ и НХЛ не выявлено.

Основным инструментальным методом диагностики ИА у больных В-клеточными лимфомами является КТ органов грудной клетки – 95,97% (ЛХ – 98,3%, НХЛ – 93,84%). У большинства больных В-клеточными лимфомами, осложненными ИА, выявлено двустороннее поражение легких – 71,17% (ЛХ – 78,57%, НХЛ – 63,63%). Признаки ИА по данным КТ неспецифичны и были представлены: очаговым поражением легочной ткани в 71,05% случаев (ЛХ – 66,07%, НХЛ – 75,86%), инфильтративными изменениями – в 66,96% (ЛХ – 69,09%, НХЛ – 64,91%), симптомом «матового стекла» – в 25,44% (ЛХ – 22,8%, НХЛ – 28,07%). Более характерные для ИА симптомы «ореола» и «серпа» встречаются менее, чем у 10% больных В-клеточными лимфомами – 7,47% против 7,27% соответственно, в группах ЛХ и НХЛ – 9,43% против 5,45%; 5,55% против 9,09%, соответственно.

Фибробронхоскопию с целью забора БАЛ для микологического исследования выполнили 86,5% больным В-клеточными лимфомами (ЛХ – 88,14%, НХЛ – 85,07%). Признаки неспецифического трахеобронхита по данным ФБС были обнаружены у 93,42% больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 90%, НХЛ – 97,22%). Аспергиллезный трахеобронхит у больных В-клеточными лимфомами не выявляли.

При проведении лабораторной диагностики ИА тест на галактоманнан в сыворотке крови, БАЛ и спинномозговой жидкости был положительным у 83,6% больных В-клеточными лимфомами. В этой группе больных тест на галактоманнан в сыворотке крови был положительным у 32,63% больных, в БАЛ – у 93,57% больных (ЛХ – 31,25% и 94,23%, НХЛ – 34,04% и 92,98% соответственно).



В результате микроскопии биологических жидкостей с окраской калькофлуором белым ветвящийся под углом 45° септированный мицелий был обнаружен у 15,7% больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 12,72%, НХЛ – 18,18%). При посеве исследуемых биосубстратов на среду Сабуро высеив *Aspergillus* spp. был получен у 33,3% больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 20,37%, НХЛ – 46,27%,  $p=0,04$ ). Гистологическое исследование пораженных тканей проводили лишь у 6,61% больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 1,85%, НХЛ – 10,45%), что было обусловлено либо тяжелым состоянием больных на момент диагностики ИА, либо техническими трудностями выполнения биопсии.

На основании критериев «EORTC/MSG», 2008 диагноз ИА «вероятный» в общей группе больных В-клеточными лимфомами был установлен 93,65% больных (ЛХ – 96,61%, НХЛ – 91,04%), ИА «доказанный» – у 6,35% больных (ЛХ – 3,39%, НХЛ – 8,96%). Значимых различий по соотношению «вероятного» и «доказанного» ИА в группах ЛХ и НХЛ не выявлено.

Лекарственную антимикотическую терапию получали 100% больных В-клеточными лимфомами. У 5 больных (3,9%) лекарственная терапия сочеталась с хирургическим лечением с целью удаления пораженных тканей. Антимикотические препараты назначались как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами. Вориконазол применяли у 79,37% больных (ЛХ – 81,36%, НХЛ – 77,62%); реже использовали амфотерицин В – 27,77% (ЛХ – 20,34%, НХЛ – 34,33%), итраконазол – 26,98% (ЛХ – 20,34%, НХЛ – 32,84%), каспофунгин – 14,29% (ЛХ – 16,95%, НХЛ – 11,94%) и позаконазол – 12,69% (ЛХ – 13,56%, НХЛ – 11,94%). При анализе стартовой терапии ИА В-клеточных лимфом вориконазол применяли у 62,4% больных (ЛХ – 68,97%, НХЛ – 56,72%) и амфотерицин В – 20,8% (ЛХ – 15,52%, НХЛ – 25,37%).

В результате анализа результатов антимикотической терапии у больных В-клеточными лимфомами было выявлено, что лечение ИА было эффективным у 87,27% больных (ЛХ – 88,89%, НХЛ – 85,71%). В общей группе В-клеточных лимфом полное разрешение ИА достигнуто у 72,92%, частичное – 27,08% (ЛХ – 68,52% и 20,37%; НХЛ – 58,93% и 26,78% соответственно). Терапия оказалась неэффективной у 12,73% больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 11,11%, НХЛ – 14,29%).

Вторичную профилактику ИА получали 39,36% больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 43,18%, НХЛ – 36%), основным препаратом был вориконазол

(В-клеточные лимфомы – 73,53%, ЛХ – 68,75%, НХЛ – 77,78%). Рецидив ИА за период наблюдения выявили у 13,13% больных В-клеточными лимфомами (ЛХ – 8,33%; НХЛ – 17,65%). Длительность антимикотической терапии зависела от распространенности и локализации инфекционного поражения ИА и продолжительности иммуносупрессивной терапии при аллоТГСК, медиана дней составила 53 дня (5-360) в группе В-клеточных лимфом, 60 дней (12-268) – у больных ЛХ, 39 дней (5-360) – у больных НХЛ.

Общая выживаемость в течение 12-и и 24-х недель после установления диагноза ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 84,9% и 81% соответственно (ЛХ – 88,1% и 83,1%, НХЛ – 82,1% и 79,1%).

Анализ факторов, влияющих на выживаемость больных В-клеточными лимфомами с ИА на фоне противоопухолевой терапии, показал (рисунок 3), что применение ФБС для диагностики ИА достоверно улучшает 12-недельную выживаемость, которая составила 88,1% против 64,7% без применения ФБС ( $p=0,011$ ), 24-недельную выживаемость – 83,5% против 64,7% ( $p=0,039$ ) и годовую выживаемость – 78,9% против 52,9% соответственно ( $p=0,010$ ).

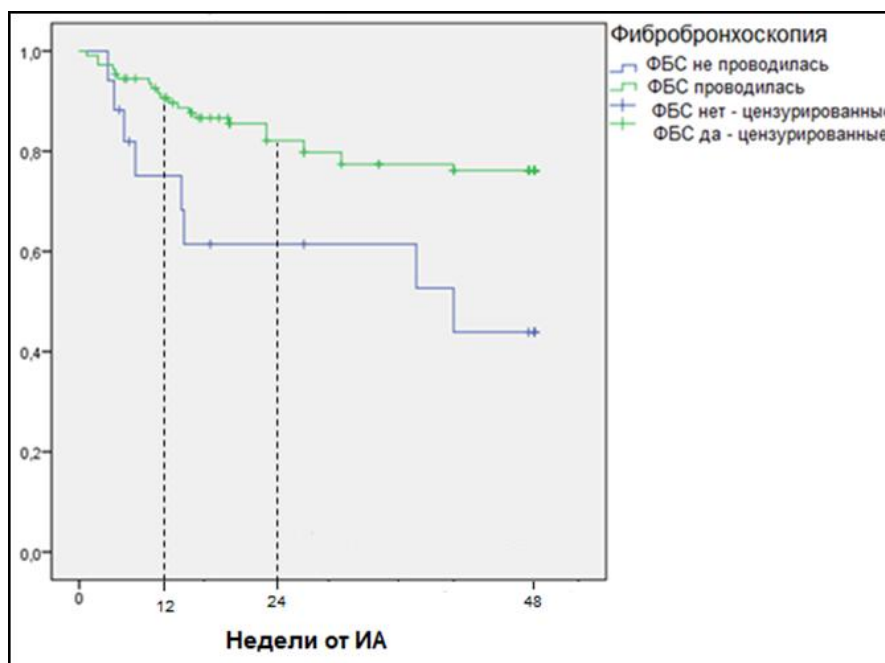


Рисунок 3 – 12-, 24-недельная и годовая выживаемость больных В-клеточными лимфомами, осложненными ИА, +/- выполнение ФБС с целью диагностики ИА.

Применение вориконазола в стартовой терапии ИА в сравнении с другими антимикотическими препаратами (рисунок 4) также значительно улучшает выживаемость больных В-клеточными лимфомами в течение 12 недель, которая составила 92,6% против 71,1% без применения вориконазола ( $p=0,004$ ), в течение 24 недель – 90,1% против 64,4% ( $p=0,001$ ) и 1 года – 82,7% против 62,2% соответственно ( $p=0,010$ ).

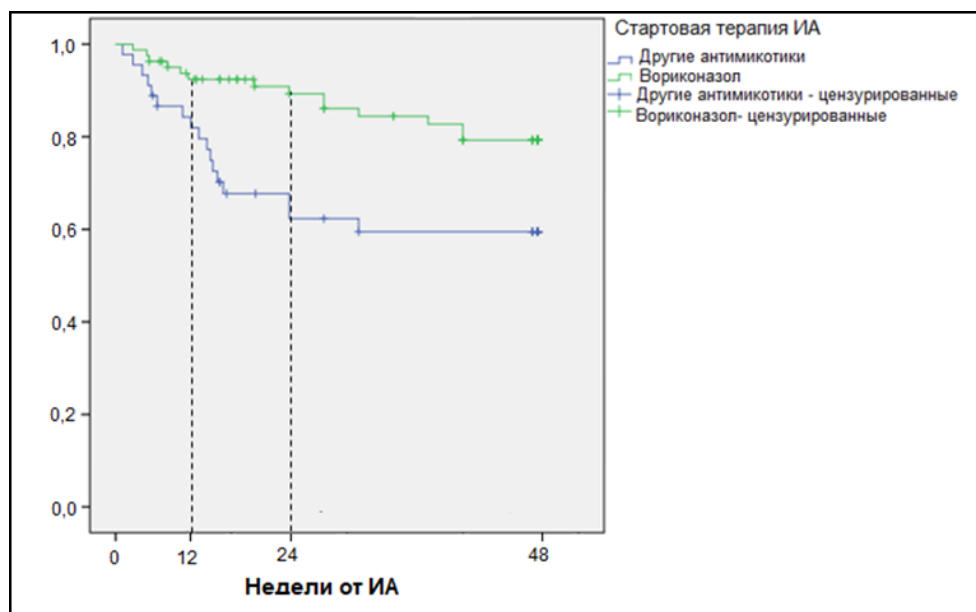


Рисунок 4 – 12-, 24-недельная и годовичная выживаемость больных В-клеточными лимфомами, осложненными ИА, +/- стартовая терапия ИА вориконазолом.

Применение амфотерицина В для начальной терапии ИА у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии достоверно ухудшает показатели 24-недельной выживаемости, которая составила 86% без применения амфотерицина В против 61,5% с применением амфотерицина В ( $p=0,007$ ) и годовичной выживаемости – 80% против 57,7% соответственно ( $p=0,011$ ).

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить особенности диагностики и лечения больных В-клеточными лимфомами, осложненными ИА. Повышение эффективности лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом, возможно при условии своевременной диагностики инвазивного аспергиллеза и назначения эффективных антимикотических препаратов.

## ВЫВОДЫ

1. При проведении первичной противоопухолевой терапии инвазивный аспергиллез не влияет на 4-летнюю общую выживаемость больных В-клеточными лимфомами в целом (95% с ИА против 85,9% без ИА), так и в группах ЛХ (100% с ИА против 88,6% без ИА) и НХЛ (87,5% с ИА против 84% без ИА),  $p > 0,05$ .

При проведении терапии рецидивов и резистентных форм инвазивный аспергиллез не влияет на 3-летнюю общую выживаемость у больных В-клеточными лимфомами (56,3% с ИА против 77,3% без ИА) и НХЛ (70% с ИА против 68,4% без ИА),  $p > 0,05$ .

В группе больных ЛХ на фоне терапии рецидивов и резистентных форм ИА ухудшает показатели 3-летней общей выживаемости (33,3% с ИА против 84% без ИА,  $p = 0,004$ ), 3-летней выживаемости без прогрессирования (16,7% с ИА против 60% без ИА,  $p = 0,007$ ) и безрецидивной выживаемости (33,3% с ИА против 83,3% без ИА,  $p = 0,048$ ).

2. Частота инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии составила 4,98%, у больных ЛХ – 5,59%, у больных НХЛ – 4,49%. В группе больных НХЛ инвазивный аспергиллез развивался достоверно чаще при терапии рецидивов и резистентных форм заболевания, чем на этапе первичной терапии: 10,23% против 2,88% ( $p = 0,004$ ). Частота инвазивного аспергиллеза после ВДХТ с аутоТГСК у больных В-клеточными лимфомами составила 2,86%, в группах ЛХ и НХЛ значимо не различалась: 2,35% против 3,33% соответственно ( $p > 0,05$ ).

3. Возбудители инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами: *A. fumigatus* (40,8%), *A. niger* (38,8%), *A. flavus* (14,3%), *A. ustus* (4,1%), *A. nidulans* (2%). У 16,7% больных были зарегистрированы одновременно 2 возбудителя ИА. Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами: В-симптомы в дебюте лимфомы, рецидив основного заболевания, сопутствующая патология легких и почек, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе, лучевая терапия на область средостения в анамнезе, наличие агранулоцитоза в период диагностики ИА и в предшествующие 60 дней. В группе больных ЛХ дополнительный фактор риска –

сопутствующая вирусная инфекция, в группе больных НХЛ – проведение 2 и более линий химиотерапии.

4. Клинические и рентгенологические проявления инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами неспецифичны и обусловлены локализацией инфекционного процесса. Основным органом поражения ИА – легкие (100%). Сочетанное поражение легких и других органов было выявлено у 3,17% больных В-клеточными лимфомами. Тест на галактоманнан, прямая микроскопия и посев биосубстратов были диагностически значимы у 83,6%, 15,7% и 33,3% больных соответственно.
5. У больных В-клеточными лимфомами, ЛХ и НХЛ 12- и 24-недельная выживаемость после установления диагноза инвазивный аспергиллез на фоне противоопухолевой терапии достоверно не отличалась и составила 84,9%, 88,1% и 82,1%; 81%, 83,1% и 79,1% соответственно. Выполнение ФБС с целью диагностики ИА значительно улучшает 12-, 24-недельную и годовую выживаемость у больных В-клеточными лимфомами с ИА, которые составили 88,1% против 64,7% без ФБС ( $p=0,011$ ); 83,5% против 64,7% ( $p=0,039$ ); 78,9% против 52,9% соответственно ( $p=0,01$ ). Стартовая терапия ИА вориконазолом также значительно улучшает 12-, 24-недельную и годовую выживаемость у больных В-клеточными лимфомами, которые составили 92,6% против 71,1% без применения вориконазола ( $p=0,004$ ); 90,1% против 64,4% ( $p=0,001$ ); 82,7% против 62,2% соответственно ( $p=0,01$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Клинические признаки инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами (лихорадка, кашель, дыхательная недостаточность) неспецифичны и значимо не различаются между группами ЛХ и НХЛ.

В случае возникновения лихорадки у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии рекомендовано обязательное выполнение КТ органов грудной клетки в первые 24 часа, а также ФБС при выявлении любых воспалительных изменений легких по данным КТ с дальнейшим микологическим и серологическим исследованием БАЛ, что позволяет улучшить раннюю диагностику инвазивного аспергиллеза.

2. Препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами является вориконазол.
3. Первичная профилактика развития инвазивного аспергиллеза рекомендована больным НХЛ, получающим терапию по поводу рецидивов и резистентных форм заболевания.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Необходимо продолжить изучение особенностей диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом, в рамках проспективного многоцентрового исследования.

**СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Чудиновских, Ю.А.** Клинико-лабораторные особенности инвазивного аспергиллеза у больных лимфомой Ходжкина / Ю.А. Чудиновских, Т.Ю. Семиглазова, А.А. Барчук, О.В. Шадривова, Е.В. Фролова, Т.С. Богомоллова, С.М. Игнатъева, 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. Шадривова, Е.В. Фролова, Т.С. Богомоллова, С.М. Игнатъева, 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. **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. Шадривова, Е.В. Фролова, Т.С. Богомоллова, С.М. Игнатъева [и др.] // Белые ночи – 2017 : сб. науч. работ III Петербургского междунар. Онкологического форума. – СПб., 2017. – С. 222.
5. **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.

6. 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.
7. Чудиновских, Ю.А. Инвазивный аспергиллез у больных В-клеточными лимфомами / Ю.А. Чудиновских, Т.Ю. Семиглазова, О.В. Шадринова, Е.В. Фролова, Т.С. Богомолова, С.М. Игнатьева, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин, Н.Н. Клишко // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 127.
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. 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.
11. 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.
12. Chudinovskikh, J. Features of invasive aspergillosis in B-cell lymphoma patients: risk factors, diagnostics, treatment and survival / J. Chudinovskikh, T. Semiglazova, M. Popova, O. Shadrivova, I. Zuzgin, S. Ignatyeva, T. Bogomolova, L. Filatova, E. Cherkasova, N. Klimko // Abstract book 9th AAAM- 27-29 February 2020. – Lugano, Switzerland, 2020. – P. 211.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аллоТГСК	– аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
аутоТГСК	– аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ВВП	– выживаемость без прогрессирования
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИА	– инвазивный аспергиллез
КТ	– компьютерная томография
ЛХ	– лимфома Ходжкина
НХЛ	– неходжкинские лимфомы
ОВ	– общая выживаемость
ОШ	– отношение шансов
ПХТ	– полихимиотерапия
ФБС	– фибробронхоскопия
DGHO	– (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) – Немецкое национальное общество гематологов и онкологов
EORTC/MSG	– (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) – Европейская организация по изучению и лечению рака/группа исследования микозов
ESCMID	– European Society Clinical Microbiologist and Infection Disease – Европейское сообщество инфекционистов и клинических микробиологов
IDSA	– Infectious Diseases Society of America – Американское общество инфекционных болезней
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network – Американское сообщество онкологов