

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ильина Николая Васильевича на диссертационную работу Чудиновских Юлии Александровны на тему: «Особенности диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, 03.02.12 – микология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом. Успехи в лечении В-клеточных лимфом (применение новых противоопухолевых препаратов, агрессивных схем полихимиотерапии, методов трансплантации костного мозга), а также эффективная профилактика бактериальных и вирусных инфекций, привели к росту числа больных инвазивными микозами.

Как известно, лимфомы относятся к группе низкого и промежуточного риска развития инвазивных микозов, однако по заболеваемости инвазивным аспергиллезом лимфомы занимают второе место среди онкогематологических заболеваний после острых лейкозов. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении инвазивного аспергиллеза, летальность от данного инфекционного осложнения по-прежнему составляет 30-80% (Bongomin F., 2017; Kimura S., 2016). Инвазивный аспергиллез не имеет характерных клинических и рентгенологических признаков, что приводит к поздней диагностике и задержке лечения. В отличие от больных острыми лейкозами, проблема инвазивного аспергиллеза у больных лимфомами в зарубежных и отечественных исследованиях изучена недостаточно, а данные об инвазивном аспергиллезе только в группе В-клеточных лимфом отсутствуют. Сложность диагностики инвазивного аспергиллеза, в том числе у больных В-клеточными лимфомами, создает необходимость в изучении частоты, этиологии, особенностей клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования инвазивного аспергиллеза в данной группе больных. Поиск дополнительных факторов риска развития инвазивного аспергиллеза позволит выявить категорию больных, нуждающихся в назначении первичной профилактики этого осложнения.

Таким образом, работа Ю.А. Чудиновских, посвященная изучению особенностей диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом, является актуальной.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация является завершенным научным исследованием, которое было 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.

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

Достоверность результатов исследования подтверждается большим числом клинических наблюдений. Всего в диссертационное исследование включены сведения о 813 больных В-клеточными лимфомами. В основную исследовательскую группу для изучения особенностей инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами были включены сведения о 126 больных. Представленный объем материала является достаточным для решения поставленных цели и задач, обеспечивает достоверность результатов проведенной работы и сформулированных выводов. Полученные результаты сопоставимы с результатами международных исследований и согласуются с отечественными и зарубежными публикациями по данной проблеме. В работе Ю.А. Чудиновских представлен полный обзор современных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных изучению проблемы инвазивного аспергиллеза у онкогематологических больных, в том числе у больных лимфомами. Автором самостоятельно осуществлен сбор данных, разработан дизайн исследования, разработана и заполнена электронная база данных. Выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования. Автор непосредственно участвовал в диагностике инвазивного аспергиллеза, определении лечебной тактики и дальнейшем наблюдении большинства больных В-клеточными лимфомами, включенных в данное исследование.

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 мукормикозом» (Лугано, 2020).

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Научная новизна диссертационного исследования

Впервые изучены особенности диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом. Получены данные о частоте, этиологии, сроках возникновения, клинических проявлениях и методах лабораторной и инструментальной диагностики инвазивного аспергиллеза. Выявлены новые факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами, такие как наличие В-симптомов в дебюте лимфомы, рецидив лимфомы, сопутствующая патология легких и почек, лучевая терапия на область средостения в анамнезе. Проанализирована краткосрочная выживаемость, ассоциированная с инвазивным аспергиллезом, а также факторы, влияющие на выживаемость больных В-клеточными лимфомами, осложненных инвазивным аспергиллезом.

Длительный период наблюдения позволил достоверно оценить влияние инвазивного аспергиллеза на показатели долгосрочной выживаемости больных В-клеточными лимфомами.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты данной работы могут быть использованы для улучшения результатов лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом. Полученные данные создают основу для дальнейшего изучения этиологии, частоты, особенностей диагностики и выявления новых факторов риска развития инвазивного аспергиллеза в данной группе больных. Результаты исследования позволяют убедительно аргументировать, что своевременная диагностика инвазивного аспергиллеза и адекватная антимикотическая терапия, позволяют не нарушать сроки проведения противоопухолевой терапии и не влиять на результаты лечения В-клеточных лимфом.

Общая характеристика работы

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа построена по традиционному плану и изложена на 156 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов с заключением, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 22 таблицы и 52 рисунка, что значительно облегчает восприятие изложенного материала. Список литературы содержит 120 источников, из которых 19 отечественных.

Во введении автор раскрывает актуальность темы, четко формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость изучаемой темы.

Первая глава представлена обзором литературы, в котором отражено современное состояние диагностики и лечения В-клеточных лимфом. Представлены данные об инфекционных осложнениях противоопухолевой терапии и факторах, повышающих риск их возникновения. Подробно освещена проблема инвазивного аспергиллеза среди больных лимфопролиферативными заболеваниями. Автор проанализированы актуальные источники литературы, касающиеся частоты, факторов риска и современных методов диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у больных различными видами неходжкинских лимфом, лимфомой Ходжкина, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом. Выделены перспективные направления для дальнейшего изучения темы исследования, подчеркнута актуальность представленной работы.

Во второй главе «Материал и методы» дана общая характеристика больных, критерии отбора пациентов. В диссертационной работе проанализированы данные о 813 больных, включенные 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 исследовательскую группу включены 126 больных В-клеточными лимфомами для изучения этиологии, сроков развития, диагностики и лечения ИА, а также эффективности терапии инвазивного аспергиллеза. Подробно описаны лабораторные и инструментальные методы диагностики инвазивного аспергиллеза. Отдельно приведена характеристика 252 больных для изучения факторов риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами, описан дизайн исследования. На сведениях о 723 больных изучена частота инвазивного аспергиллеза. Также автором оценены показатели краткосрочной и

долгосрочной выживаемости больных В-клеточными лимфомами, осложненных инвазивным аспергиллезом.

В третьей главе изложены результаты проведенных исследований. Анализ долгосрочной выживаемости больных В-клеточными лимфомами, осложненными инвазивным аспергиллезом, показал, что при проведении первичной противоопухолевой терапии инвазивный аспергиллез не влияет на показатели 4-летней общей выживаемости (ОВ) (95% у больных с инвазивным аспергиллезом против 85,9% без инвазивного аспергиллеза, $p=0,263$), 4-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) (90% против 74,1%, $p=0,143$) и 4-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) (94,7% против 84,9%, $p=0,291$). Также не выявлено влияния инвазивного аспергиллеза на показатели долгосрочной выживаемости (3-летняя ОВ, ВБП, БРВ) больных В-клеточными лимфомами в целом, а также группы неходжкинских лимфом при проведении терапии по поводу рецидивов и резистентных форм. Интересными представляются данные о группе больных лимфомой Ходжкина, страдающих резистентной формой заболевания. Выявлено, что только в этой группе больных инвазивный аспергиллез ухудшал 3-летнюю ОВ (33,3% с инвазивным аспергиллезом против 84% без инвазивного аспергиллеза, $p=0,004$), 3-летнюю ВБП (16,7% против 60%, $p=0,007$) и 3-летнюю БРВ (33,3% против 83,3%, $p=0,048$).

Определена частота инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами (4,98%). Обнаружено, что в группе больных резистентными формами НХЛ частота инвазивного аспергиллеза значимо выше, чем у больных НХЛ, получающих первичную терапию (10,23%, против 2,88%, $p=0,004$ соответственно). Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза среди больных В-клеточными лимфомами являются *A. fumigatus* и *A. niger*. В работе показано, что клинические признаки инвазивного аспергиллеза (лихорадка, кашель, дыхательная недостаточность) и КТ-признаки (очаги, инфильтраты, «матовое стекло») неспецифичны, что подтверждает сложность ранней диагностики этого осложнения.

Новыми данными является анализ факторов риска развития инвазивного аспергиллеза в группе больных В-клеточными лимфомами. К дополнительным факторам риска относятся: В-симптомы, рецидив лимфомы, сопутствующая патология легких и почек, а также проведение лучевой терапии на область средостения в анамнезе. Анализ лабораторной диагностики инвазивного аспергиллеза показал, что тест на галактоманнан, преимущественно путем бронхоальвеолярного лаважа и в сыворотке крови, является более диагностически значимым (83,6%), чем микроскопия (15,7%) и посев (33,3%). У большинства больных (93,65%) диагноз инвазивный аспергиллез был установлен, как «вероятный». В работе представлены данные об особенностях антимикотической терапии инвазивного аспергиллеза, а также эффективности лечения. При изучении факторов, влияющих на выживаемость, ассоциированную с инвазивным аспергиллезом, установлено, что выполнение фибробронхоскопии для диагностики инвазивного

аспергиллеза и стартовая терапия вориконазолом достоверно улучшают показатели краткосрочной (12, 24 недели и 1 год) выживаемости больных В-клеточными лимфомами, осложненных инвазивным аспергиллезом.

Четвертая глава диссертации содержит обсуждение полученных результатов и резюмирует все выше изложенное. Автором приведено критическое сопоставление собственных и литературных данных, представлены четкие практические рекомендации. Собственные наблюдения сопоставляются с имеющимися литературными данными. Критически анализируются впервые полученные результаты и предлагаются направления для будущих исследований. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет, но есть вопросы для дискуссии:

1. Почему именно у больных лимфомой Ходжкина при проведении терапии рецидивов или рефрактерных форм инвазивный аспергиллез ухудшает 3-летнюю выживаемость (общую, беспрогрессивную, и безрецидивную)?
2. Почему начальное применение амфотерицина β у больных В-клеточными лимфомами на фоне противоопухолевой терапии ухудшает показатели 24-недельной выживаемости?

Заключение

Диссертационная работа Юлии Александровны Чудиновских ««Особенности диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом»», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Семиглазовой Татьяны Юрьевны и доктора медицинских наук, профессора Николая Николаевича Клишко, является законченным научно-квалификационным исследованием, решающим актуальную научно-клиническую задачу – повышение эффективности лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом. Актуальность изученной темы, достаточный объем полученных данных и их корректная научная трактовка позволяют заключить, что данная диссертационная работа Ю.А. Чудиновских полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842

от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, 03.02.12 – микология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации


Ильин Николай Васильевич

Подпись д.м.н., профессора Ильина Н.В. заверяю
Ученый секретарь Центра
доктор медицинских наук



Бланк Ольга Алексеевна

11.05.2021

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70
Тел.: +7 (812) 596-84-62; E-mail: info@rrcrst.ru