

УТВЕРЖДАЮ

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



А.М. Беляев

20 21 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Особенности диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом» 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 «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 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 исследований инвазивный аспергиллез изучен в гетерогенных группах онкогематологических больных, включающих различные хронические лимфолифопролиферативные 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, за исключением больных лимфомой Ходжкина, получающих терапию по поводу рецидивов и резистентных форм.

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 31.03.2021) 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»).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:

Основное содержание работы изложено в 12 печатных работах, из них 3 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. Шадривова, 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. 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. Богомолова, С.М. Игнатьева [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., Семиглазова Т.Ю., Шадривова О.В., Фролова Е.В., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Климко Н.Н. Инвазивный аспергиллез у больных В-клеточными лимфомами // Проблемы медицинской микологии. - 2018. - Том 20, N 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 // 29th 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. J Chudinovskikh, T Semiglazova, M Popova, O Shadrivova, I Zuzgin, S Ignatyeva, T Bogomolova, L Filatova, E Cherkasova, N Klimko. Features of invasive aspergillosis in B-cell lymphoma patients: risk factors, diagnostics, treatment and survival // Abstract book 9th AAAM- 27-29 February 2020- Lugano, Switzerland - p.211

Заключение

Диссертационная работа «Особенности диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом» 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