

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Новичковой Галины Анатольевны 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

В диссертационном исследовании Чудиновских Ю.А. поставлена цель – повышение эффективности лечения В-клеточных лимфом (лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом), осложненных инвазивным аспергиллезом. В-клеточные лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, которые отличаются высокой чувствительностью к противоопухолевой терапии и являются потенциально излечимыми заболеваниями. С усовершенствованием методов лечения В-клеточных лимфом, применением новых цитостатических препаратов (например, ибрутиниб, венетоклакс), которые дополнительно оказывают влияние на клетки первичного и адаптивного иммунитета, возросло количество инфекционных осложнений, в том числе инвазивных микозов. Проблема инвазивных микозов изучена преимущественно в группе больных острыми лейкозами. Согласно международным и российским исследованиям частота инвазивных микозов составляет 12-16,4% у больных острым миелоидным лейкозом, 14,5% у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток и 9% у больных острым лимфобластным лейкозом (Pagano L., 2012; Клясова Г.А., 2016). Однако проблема инвазивных микозов, в частности инвазивного аспергиллеза, среди больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями в настоящее время изучена недостаточно. В зарубежной литературе данные по инвазивному

аспергиллезу представлены на неоднородных группах, включающих больных с различными видами лимфом, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом (Такаока К., 2014; Jasmine С., 2015; Nosari А., 2013). Данные по частоте, этиологии, особенностям диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза только в группе больных В-клеточными лимфомами в настоящее время отсутствуют. Несмотря на достигнутые успехи в лечении инвазивного аспергиллеза, диагностика данного инфекционного осложнения по-прежнему остается трудной задачей для врачей-клиницистов. В отсутствии своевременной диагностики и, соответственно, лечения инвазивный аспергиллез всегда приводит к летальному исходу.

Таким образом, в связи с выше сказанным соискателем были сформулированы задачи исследования, последовательное решение которых позволило достичь поставленной цели – повысить эффективность лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом.

Представленные результаты диссертационного исследования, выполненного под руководством доктора медицинских наук, доцента Семиглазовой Татьяны Юрьевны и доктора медицинских наук, профессора Клишко Николая Николаевича, обладают несомненной научной новизной, практической значимостью и позволяют выявить факторы, влияющие на показатели выживаемости больных В-клеточными лимфомами, осложненными инвазивным аспергиллезом, а также определить группы повышенного риска развития инвазивного аспергиллеза у этой категории больных. Диссертантом были сформулированы и вынесены на защиту четыре научных положения, которые нашли свое отражение в выводах работы.

Общая характеристика работы

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Чудиновских Ю.А. построена по классическому плану, объем составляет 156 страниц компьютерной верстки машинописного текста. Структура представленной работы включает введение, 4 главы (обзор

литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты исследований, обсуждение результатов исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы. Работа проиллюстрирована 52 рисунками и 22 таблицами. Библиографический указатель включает 120 современных публикаций, из них 19 отечественных и 111 зарубежных изданий.

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные результаты диссертационного исследования нашли свое отражение в имеющихся публикациях.

Во введении показана актуальность темы исследования, степень разработанности темы, отображен личный вклад автора, корректно сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, выносимые на защиту положения, степень достоверности и апробация результатов. Согласно цели и задачам, диссертационное исследование направлено на повышение эффективности лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором проведен исчерпывающий анализ современных представлений по исследуемой теме. Представлены данные об эпидемиологии В-клеточных лимфом, эволюционное развитие направлений противоопухолевой терапии, приводятся актуальные сведения об эффективности различных подходов в лечении В-клеточных лимфом (лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом). Подробно описаны инфекционные осложнения противоопухолевой терапии, освещена проблема инвазивного аспергиллеза среди больных лимфопролиферативными заболеваниями. Представлено современное состояние диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза у онкогематологических больных. Обзор литературы

демонстрирует глубокое понимание автором исследуемого вопроса, определяет цель и задачи диссертационной работы, а также пути их решения.

Во второй главе «Материал и методы» приводится общая характеристика больных, включенных в исследование. Всего 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. С целью решения поставленных задач были сформированы отдельные группы больных. Для изучения этиологии, сроков развития, диагностики и лечения инвазивного аспергиллеза создана основная группа, включающая сведения о 126 больных В-клеточными лимфомами и инвазивным аспергиллезом. Подробно описаны лабораторные и инструментальные методы диагностики инвазивного аспергиллеза. В главе приводится описание дизайна исследования, использующегося для определения факторов риска развития инвазивного аспергиллеза, а также оценки влияния инвазивного аспергиллеза на долгосрочную выживаемость больных В-клеточными лимфомами. Приведено описание статистических методов, использованных для обработки результатов исследования. Достоверность сделанных выводов подтверждается достаточным объемом выборки и корректным использованием статистических методов.

В третьей главе диссертационной работы Чудиновских Ю.А. представлены результаты собственных исследований. На основании анализа полученных данных определена частота инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами (4,98%), выделена группа больных неходжкинскими лимфомами с частотой инвазивного аспергиллеза, превышающей 10%. Описана этиология инвазивного аспергиллеза, представлена структура возбудителей и частота сочетанных инфекций с инвазивным аспергиллезом. В работе показано, что клинические признаки инвазивного аспергиллеза неспецифичны и зависят от локализации поражения. Подробное описание КТ-признаков поражения легких изучаемой инфекции также доказывает отсутствие патогномоничных признаков в большинстве случаев. Используемый дизайн исследования «случай-контроль»

позволил выявить новые факторы риска развития инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами: В-симптомы, рецидив лимфомы, сопутствующая патология легких и почек, проведение лучевой терапии на область средостения в анамнезе. Однако не обнаружено влияния таких факторов, как степень агрессивности лимфомы (индолентная/агрессивная), доза и длительность терапии глюкокортикостероидами. Изучение лабораторной диагностики инвазивного аспергиллеза подтвердило значимую роль выполнения теста на галактоманнан в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови для диагностики этой инфекции. Соискателем был выполнен анализ антимикотической терапии в разные периоды лечения больных В-клеточными лимфомами. Выявлено, что основными препаратами для лечения инвазивного аспергиллеза были вориконазол и амфотерицин В.

Обнаружено положительное влияние выполнения фибробронхоскопии для диагностики инвазивного аспергиллеза легких и стартовой терапии вориконазолом на краткосрочную (12, 24 недели и 1 год) выживаемость больных В-клеточными лимфомами, осложненными инвазивным аспергиллезом.

Анализ долгосрочной выживаемости показал, что инвазивный аспергиллез не влияет на показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и безрецидивной выживаемости в общей группе В-клеточных лимфом на фоне проведения как первичной противоопухолевой терапии, так и терапии рецидивов и резистентных форм. Однако в результате анализа группы больных лимфомой Ходжкина, страдающих резистентной формой заболевания, обнаружено, что инвазивный аспергиллез ухудшает 3-летнюю общую выживаемость (33,3% с ИА против 84% без ИА, $p=0,004$), 3-летнюю выживаемость без прогрессирования (16,7% против 60%, $p=0,007$) и 3-летнюю безрецидивную выживаемость (33,3% против 83,3%, $p=0,048$).

В четвертой главе приводится обсуждение полученных результатов, содержится критическое осмысление приведенных данных, а также их сравнение с данными других авторов.

Диссертация заканчивается 5 выводами, которые соответствуют задачам исследования и следуют из полученных результатов. Выводы статистически достоверны, корректно сформулированы и являются основой для практических рекомендаций.

Автореферат отражает и полностью соответствует основным положениям диссертационной работы. Основные результаты были доложены на 10 научных конференциях различного уровня.

Результаты работы 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.

В целом работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Юлии Александровны Чудиновских «Особенности диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение в плане улучшения диагностики и лечения В-клеточных лимфом, осложненных инвазивным аспергиллезом. Грамотный дизайн исследования, адекватные подходы и методы его исполнения, объем полученных данных и их научная трактовка и, кроме того, актуальность проблемы и новизна полученных результатов 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.

Генеральный директор

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

детской гематологии, онкологии и иммунологии

имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

доктор медицинских наук



Г.А. Новичкова



Адрес: 117997, г. Москва,

ул. Саморы Машела, дом 1

Телефон: +7 495 287 65 70

Факс: +7 495 664 70 90

Эл. почта: info@fnkc.ru

Web-сайт: <http://fnkc.ru/>

Подпись д.м.н. Г.А. Новичковой «Заверяю»:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Д. Рогачева» Минздрава

д.м.н., профессор

Владимир Рогов

27.05.21