

Утверждаю

Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»
доктор биологических наук,
профессор, чл.-корр. РАН
В.А. Степанов



«24» января 2021

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Бады Ай-Суу Онер-ооловны «Состояние сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.20 — Кардиология, 3.1.28 – Гематология и переливание крови

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Высокий риск развития или прогрессирования уже ранее диагностированных заболеваний сердечно-сосудистой системы у онкогематологических больных обосновывает необходимость решения вопросов о коррекции факторов риска, возможностях диагностики и выборе оптимального лечения. Антрациклины являются высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, которые способствуют увеличению 5-летней выживаемости при некоторых видах рака более чем на 80%. Однако их клиническое применение ограничено кардиотоксическим действием, которое может привести к развитию осложнений, в частности, сердечной недостаточности (СН), распространенность которой может достигать 57% и зависит от таких факторов как возраст, кумулятивная доза доксирубицина, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе и др. Развитие

кардиотоксического действия этой группы препаратов у гематологических больных приводит к увеличению как вероятности развития впервые возникшей сердечно-сосудистой патологии, так и к ухудшению прогноза уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний.

Начальные проявления антрациклининдуцированной кардиотоксичности (АИК) зачастую не имеют клинических проявлений, а скрининг на основе измерения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) имеет ограничения на доклинических стадиях или токсическое поражение миокарда может проявляться снижением ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) в пределах нормальных значений, поэтому использование молекулярных биомаркеров миокардиального повреждения (кардиоспецифичный тропонин, Тр) и биомеханического стресса (натрийуретический пептид, NT-proBNP) для стратификации развития и диагностики АИК на самых ранних стадиях развития патологии представляется весьма перспективным.

Изучение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, диагностики и профилактики возможных осложнений, индуцированных химиотерапией, имеет слабую доказательную базу и является актуальным. Представленная в диссертационной работе оценка частоты назначения кардиопротективных лекарственных средств отражает возможность профилактики развития или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам работы доказана необходимость назначения лекарственных препаратов, обладающих высоким потенциалом в отношении регресса кардиотоксичности и уменьшения риска развития кардиоваскулярных осложнений в процессе проведения полихимиотерапии антрациклиновыми антибиотиками у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами, что показывает наличие возможности управления эффективностью терапевтических воздействий при данной патологии и подчеркивает значимость выполненного исследования.

Таким образом, представленная научная работа, несомненно, представляется актуальной и практически значимой.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе представлен комплексный подход к оценке сердечно-сосудистой системы у гематологических больных, включающий анализ динамики структурно-функциональных показателей миокарда по данным ЭХОКГ и их взаимосвязь с лабораторным показателем биомеханического стресса NT-proBNP. Продемонстрирована эффективность применения сывороточного NT-proBNP как маркера дисфункции миокарда у гематологических больных после химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками. Изучен характер кардиоваскулярной патологии и проведена сравнительная оценка клинико-демографических, инструментальных и лабораторных данных на различных этапах химиотерапии у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами: до полихимиотерапии и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4-6 курсов полихимиотерапии). Впервые до и после 4-6 курсов противоопухолевой терапии антрациклинами была изучена динамика функционального состояния почек, свидетельствующая о развитии нефротоксического действия антрациклинов в развитии хронической болезни почек на фоне полихимиотерапии при онкогематологических заболеваниях.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Диссертация построена на проверяемых и воспроизводимых фактах. Работа проведена по четкому плану и соответствует критерию внутреннего единства. Поставленные задачи, полученные выводы и практические рекомендации обоснованы, взаимосвязаны и вытекают из результатов проведенной работы. Достоверность научных положений, выводов и заключения диссертационной работы не вызывает сомнений, обоснована достаточным объемом выборки, системностью методологического подхода,

применением современных методов статистической обработки полученных данных.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Представленная работа расширяет знания о специфике проявлений антрациклининдуцированной кардио- и нефротоксичности в период клинико-гематологической ремиссии и особенностях терапии на протяжении проведения 4-6 курсов полихимиотерапии у больных злокачественными неходжкинскими лимфомами. Результаты диссертационной работы представляют интерес для внедрения в практическую деятельность врачей, осуществляющих ведение пациентов гематологического профиля с высокой степенью агрессивности онкозаболевания на всех этапах лечения, что позволит оптимизировать подходы к реабилитации и вторичной профилактике пациентов неходжкинскими злокачественными лимфомами высокой степени агрессивности.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять

Обоснована целесообразность оценки структурно-функционального состояния миокарда, определения уровня NT-proBNP и контроля СКФ как ранних маркеров развития кардио- и нефротоксичности у больных НХЗЛ по фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Камчатский краевой кардиологический диспансер».

Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах

Полученные автором результаты и новые научные положения целесообразно использовать при подготовке специалистов кардио-, онко- и гематологического профилей - студентов, клинических ординаторов и

аспирантов образовательных учреждений здравоохранения. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе две статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата, на соискание ученой степени доктора наук. В опубликованных работах научные положения и основные выводы диссертации представлены достаточно полно.

Личный вклад соискателя

Все этапы научной работы проводились непосредственно при участии соискателя: анализ отечественной и иностранной литературы по теме диссертации, формулирование цели и задач, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация материала, интерпретация полученных результатов данных, наблюдение за больными во время исследования. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка результатов и их представление в виде статей в научных журналах, докладов на конференциях и текста диссертации.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации

Автореферат соответствует основным положениям диссертационной работы.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (литературный обзор, материалы и методы, собственные результаты), обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка графических изображений, списка литературы.

Список литературы представлен 199 источниками, из которых 109 – отечественных и 90 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 20 таблиц и 15 рисунков.

Во введении убедительно обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы.

В первой главе, посвященной обзору литературы, излагается современное представление об онкопатологии гематологического профиля, механизмах развития кардиотоксического, в том числе, антрациклинин-индуцированного поражения сердечно-сосудистой системы, других органов и систем при изучаемой патологии, а также представлены современные принципы и эффективность лечения кардиоваскулярной патологии у больных неходжкинскими лимфомами. При анализе литературы автором сделан вывод, что даже небольшие дозировки антрациклиновых антибиотиков не исключают развитие кардиотоксичности.

Глава 2 посвящена подробному описанию материала и методов диссертационной работы. Для решения поставленных задач в исследование было включено 79 пациентов неходжкинскими злокачественными лимфомами высокой степени агрессивности в возрасте от 18 до 60 лет.

В главе 3 представлены данные о структуре сердечно-сосудистых заболеваний и изучены основные жалобы пациентов у больных неходжкинскими лимфомами на момент включения в исследование и в период клинико-гематологической ремиссии (после 4-6 курсов ПХТ). По данным лабораторных исследований и ЭХОКГ проанализирована динамика маркеров развития токсической кардио- и нефропатии: выявлено прогрессирование дислипидемии, почечной дисфункции, увеличение количества больных с диастолической дисфункцией ЛЖ, а также с отрицательной динамикой уровня сывороточного NT-proBNP, свидетельствующей о манифестации и/или прогрессировании ХСН. Оригинальными представляются данные, свидетельствующие о том, что в дебюте заболевания между уровнем NT-proBNP и сократимостью ЛЖ существует обратная

взаимосвязь, которая нивелируется после химиотерапевтического лечения, что делает обоснованным продолжение исследований в данном направлении для уточнения механизмов развития этого явления.

В разделе «закключение» обсуждаются полученные результаты в сопоставлении с имеющимися литературными данными. На основании анализа кардиопротективной терапии, проводимой в период ПХТ, автор показывает, что для осуществления эффективной вторичной профилактики в отношении факторов риска развития кардио- и нефротоксических осложнений требуется не только более активное назначение бета-блокаторов, иАПФ/БРА и статинов, но и назначение тех доз лекарственных препаратов, которые позволят достигнуть максимального контроля за течением заболевания, обеспечив целевые уровни показателей липидного спектра и артериального давления.

Выводы и практические рекомендации вытекают из анализа полученного материала, обоснованы фактическими данными и являются решением поставленных задач. Основные положения диссертации отражены в автореферате и публикациях.

Принципиальных замечаний и вопросов к диссертации и автореферату нет.

Вопросы:

1. Уточните, пожалуйста, частоту осложнений при химиотерапии у пациентов, включенных в Ваше исследование. Различалась ли у них эметогенность схем R-СНОР и R-СНОЕР?
2. Анализировалась ли взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и функцией почек (креатинин, СКФ) на этапах наблюдения?
3. Как Вы объясните, почему при клинико-гематологической ремиссии у пациентов с положительной динамикой в отношении большинства жалоб после окончания 4-6 курсов полихимиотерапии антрациклинами регистрируется увеличение уровня NT-proBNP?
4. За счет чего, по Вашим данным, произошло повышение в динамике концентрации NT-proBNP с $98,8 \pm 20,7$ до $110,8 \pm 23,8$ пг/мл ($p < 0,01$)? Это были только те пациенты, у которых гиперэкспрессия данного

биомаркера имела место уже в дебюте заболевания или увеличение NT-proBNP произошло и у тех пациентов, у которых на момент включения в исследование регистрировался его референсный уровень?

Указанные выше замечание и вопросы не носят принципиального характера, подчеркивают интерес к научным фактам, установленным в данном научном труде, и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бады Ай-Суу Онер-ооловны на тему «Состояние сердечно-сосудистой системы у больных неходжкинскими лимфомами в динамике химиотерапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.20 – кардиология и 3.1.28 - гематология и переливание крови, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - разработка оптимизированной научно-обоснованной тактики ведения больных неходжкинскими злокачественными лимфомами высокой степени агрессивности и оптимизации первичной и вторичной профилактики развития антрациклининдуцированной кардио- и нефротоксичности, имеющей значение для дальнейшего развития кардиологии, гематологии и онкологии.

По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверности и новизне диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.20 – кардиология и 3.1.28 - гематология и переливание крови.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 8 от 24.11.2021 г.

Заведующий отделением
патологии миокарда Научно-исследовательского
института кардиологии Федерально
государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
Гарганеева Алла Анатольевна,
профессор, доктор медицинских наук по специальности
14.01.05 – кардиология,



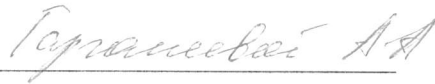
Гарганеева Алла Анатольевна

подпись

« 24 » 11 2021 г.

Рабочий адрес: 634012. г. Томск, ул. Киевская 111а.
Тел.: +7-913-824-0744; e-mail: aag@cardio-tomsk.ru

Подпись



заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская




подпись

24.11.2021

дата

Томский НИМЦ: 634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.
Тел.: 8 (3822) 51-33-06, 8 (3822) 46-95-66,
Факс: 8 (3822) 28-26-76; e-mail: center@tnimc.ru