

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, ведущего научного сотрудника ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы Титова Константина Сергеевича на диссертацию Гречухиной Екатерины Сергеевны на тему «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18 - «Внутренние болезни» и 3.1.6. - «Онкология и лучевая терапия».

Актуальность темы

Диссертационная работа посвящена нефротоксичности на фоне системной противоопухолевой лекарственной терапии, которая способна не только ухудшить качество жизни онкологических пациентов, но и в отдельных случаях могут сокращать её продолжительность. Своевременное выявление и профилактика данного серьезного осложнения химио- и таргетной терапии улучшают прогноз и обеспечивают возможность продолжения лекарственного лечения.

Цитостатик цисплатин давно и наиболее часто применяется в химиотерапии у онкологических больных и обладает наибольшей нефротоксичностью, которая проявляется нарушением функции почек за счет прямого цитотоксического воздействия на клетки канальцев. Назначение анти-VEGF препаратов помимо почечной дисфункции сопровождается развитием артериальной гипертензии, высокой протеинурией и тромботической микроангиопатии. Чаще всего проявления нефротоксичности выявляются поздно, когда повреждение уже становится необратимым. Для распознавания ранних этапов повреждения почек нужны новые, более информативные биомаркеры, которые свидетельствовали бы о появлении начальных признаков поражения почек, то есть еще до повышения уровня креатинина в плазме крови пациентов.

Раннее выявление маркеров повреждения почек, а также оценка факторов риска повреждения почек имеет высокую актуальность для современной онкологии и может позволить не только снизить риск развития нефротоксичности, но и улучшить результаты лечения пациентов со злокачественными опухолями.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Все основные положения и выводы диссертации основываются на изучении достаточного по объему клинического материала. В работе применены современные лабораторные методы исследования - анализ биомаркеров в моче в динамике с помощью

иммуноферментного анализа. Также в работе применены адекватные статистические подходы, что позволило автору сделать научно обоснованные выводы.

Научная новизна исследования заключается во впервые примененном новом подходе с комплексной оценкой уровня NGAL, KIM-1, HIF и нефрина для выявления почечного повреждения в процессе системной лекарственной терапии цисплатином и анти-VEGF препаратами. Проведено сравнение со стандартными показателями почечной дисфункции - креатинином и скоростью клубочковой фильтрации. Впервые установлено, что на самых ранних этапах, уже через 1 неделю после начала терапии нефротоксичными препаратами значительно повышаются уровни канальцевого повреждения - NGAL и KIM-1, и эти изменения опережают повышение уровня сывороточного креатинина на 2 недели.

Доказано, что на фоне анти-VEGF терапии уровень нефрина в моче увеличивается также за несколько месяцев до развития протеинурии. Показана роль микроангиопатического гемолиза (тромботической микроангиопатии) в развитии почечного повреждения на фоне антиангиогенной терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения, выносимые на защиту, сформулированные автором, обоснованы, позволяют сформировать полное представление об исследовании. Установлено совпадение концепции автора, сформулированной на основании полученных результатов, с общей тенденцией, прослеживаемой в основных работах, опубликованных по теме диссертации в мировой литературе. Выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведенных исследований. Это позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Ценность для науки и практики результатов работы

Помимо уточнения патогенетических механизмов нефротоксичности анти-VEGF препаратов и цисплатина, диссертационная работа имеет важное практическое значение. Доказана информативность биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина для прогнозирования нефротоксичности данных лекарств на ранних этапах лечения, что расширяет возможности ранней диагностики нефротоксичности в клинической практике и выделения группы пациентов для более тщательного мониторинга.

Исходное снижение скорости клубочковой фильтрации и отсутствие коррекции артериального давления, а также факторы гиперкоагуляции и стойкое повышение уровня Д- димера необходимо учитывать у пациента в процессе лечения. В связи с чем при

использовании анти-VEGF препаратов у пациентов с высоким риском развития нефротоксичности необходим строгий контроль артериального давления, мониторинг показателей микроангиопатического гемолиза и коагуляционных нарушений. Кроме того, на основании полученных результатов выдвинуто предположение о том, что антикоагулянтная терапия может уменьшать нефротоксичность анти-VEGF препаратов. Для цисплатина рассчитана разовая доза, при назначении которой нарастает риск необратимого почечного повреждения, в связи с чем следует избегать превышения этой дозы в процессе лечения.

Автором сформулированы практические рекомендации на основании полученных результатов, которые несут клиническую значимость.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационной работы опубликован 1 литературный обзор в периодическом издании, входящем в базу данных Scopus. Основные результаты исследования опубликованы в 6 работах в рецензируемых научных журналах: 1 из них входит в перечень ВАК РФ, 5 - в базу данных Scopus. Важно отметить, что 1 работа опубликована в высокорейтинговом зарубежном журнале (Biomedical Reports), что говорит о высоком качестве проведенного исследования. Основные положения результатов исследования также доложены на научно-практических конференциях всероссийского уровня с международным участием.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, 1 приложения и списка литературы, включающего 179 источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 26 рисунками. Объем и содержание соответствуют предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям.

Автореферат изложен на 24 страницах машинописного текста, иллюстрирован 10 рисунками и 4 таблицами. В автореферате отражены основные разделы проведенной исследовательской работы, в том числе, выводы и практические рекомендации, что позволяет полностью оценить содержание диссертационного исследования.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Гречухиной К.С. не имею.

Заключение

Диссертационное исследование Гречухиной Екатерины Сергеевны на тему «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи раннего выявления и прогнозирования нефротоксичности цисплатина и анти-VEGF препаратов, имеющих важное значение для безопасного проведения противоопухолевой терапии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019 г., а её автор, Гречухина Катерина Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальностям 3.1.18 – «Внутренние болезни», 3.1.6. – «Онкология и лучевая терапия».

12.10.2022

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник
государственного бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Городская клиническая
больница имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы,
доктор медицинских наук, доцент
(14.01.12 – Онкология)

К.С. Титов

Подпись д.м.н., доцента К.С. Титова «заверяю»

Заместитель главного врача по кадровым вопросам
государственного бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Городская клиническая
больница имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы



Н.А. Брызгалова

*Отзыв составил: Титов Константин Сергеевич - ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ, д.м.н., доцент.
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. Тел.: +7 (499) 490-03-03; ks-titov@mail.ru*