

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» **Прокопенко Елены Ивановны** на диссертацию **Гречухиной Катерины 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

Терапия цисплатином и антиангиогенными препаратами проводится пациентам с метастатическими прогрессирующими опухолями различной локализации до прогрессирования или развития непереносимой, некорригируемой токсичности. Развитие нежелательных явлений может сокращать время проведения терапии, влияя напрямую на противоопухолевый эффект и выживаемость пациентов.

Среди нежелательных явлений, которые развиваются на фоне терапии, серьезным осложнением является нефротоксичность вследствие прямого токсического воздействия на нефроны или опосредованных механизмов повреждения, например, тромботической микроангиопатии при лечении анти-VEGF-препаратами. В настоящее время в клинической практике отсутствуют маркеры, которые бы позволили выявлять повреждение почек на ранней стадии, точно не определены факторы, способствующие развитию нефротоксичности. Вместе с тем выделение групп риска почечного повреждения на ранних этапах лечения противоопухолевыми препаратами и проведение профилактических мер будет способствовать увеличению

длительности и эффективности терапии, а также увеличению выживаемости пациентов.

Что касается анти-VEGF препаратов, в литературе чаще всего описываются осложнения терапии в виде острого почечного повреждения вследствие развития острой тяжелой ТМА. Лишь немногие исследования посвящены факторам риска постепенного ухудшения функции почек и роли тромботической микроангиопатии в механизмах почечного повреждения при лечении этой группой препаратов.

Все вышесказанное подтверждает актуальность проведенной Гречухиной К.С. научной работы, имеющей большое значение для обеспечения безопасности проведения противоопухолевого лечения у онкологических пациентов.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Диссертационная работа выполнена как проспективное нерандомизированное исследование. Проведение клинического исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, что соответствует Хельсинкской декларации и стандартам GCP. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Автор продемонстрировал глубокий анализ современной научной литературы и изложил ее в соответствии с поставленной целью и задачами, обосновывая актуальность работы.

В исследовании двукратно проанализированы 500 образцов мочи от 100 пациентов с целью определения уровня биомаркеров в динамике в пяти точках. Измерение проводилось с помощью иммуноферментного анализа со стандартизованными наборами для его выполнения.

Статистическая обработка проведена в соответствии с высокими методологическими требованиями, применяемые методы полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

В данной работе Гречухина К.С. оценила роль ТМА в развитии нефротоксичности анти-VEGF препаратов на основании комплексного анализа классических показателей микроангиопатического гемолиза (ЛДГ, уровня шистоцитов) в сочетании с мочевыми биомаркерами, в первую очередь HIF-1a, отражающими ишемическое повреждение почечной ткани. Впервые показана роль ишемии и «скрытой хронической» ТМА в необратимом снижении функции почек при лечении анти-VEGF препаратами.

Обращает внимание значение гиперкоагуляционных нарушений в прогрессировании почечной дисфункции: ни у одного больного в группе, получающей антикоагулянты, анти-VEGF препараты не были отменены вследствие развития почечной дисфункции в течение 9 месяцев лечения. Автор приходит к выводу, что профилактическое назначение антикоагулянтной терапии может быть эффективным для уменьшения нефротоксичности антиангиогенных препаратов, вместе с тем для оценки безопасности такого подхода необходимы дальнейшие исследования. Впервые сформирована группа риска нефротоксичности противоопухолевых препаратов (цисплатина и анти-VEGF препаратов) на основании клинических и лабораторных маркеров, в том числе биомаркеров мочи. В этой группе пациентов необходим тщательный мониторинг и редукция дозы препаратов при необходимости.

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

Положения, выносимые на защиту, четко аргументированы автором, а также отражают основные идеи работы. Сформулированные выводы и практические рекомендации в полной мере отражают поставленные цели и задачи и обоснованы полученными результатами.

Ценность для науки и практики результатов работы

Определена необходимость тщательного контроля уровня артериального давления на фоне терапии антиангиогенными препаратами, поскольку артериальная гипертензия является независимым фактором риска развития нефротоксичности. Также автор подчеркивает важность контроля коагуляции: поддержание D-димера в рамках референсных значений на протяжении 8 недель терапии ассоциирован с благоприятной функцией почек. Важно, что прием антикоагулянтных препаратов способствовал более медленному нарастанию уровня мочевых биомаркеров почечного повреждения и снижал риск отсроченной отмены терапии через 9 месяцев. Эти выводы являются крайне ценными для практической деятельности врачей-терапевтов и врачей-онкологов.

Автор определил разовую дозу цисплатина, при которой риск реализации нефротоксичности вырос, что также имеет важное значение с практической точки зрения при выборе дозы препарата. В связи с этим полученные автором данные имеют несомненную ценность для специалистов терапевтического профиля.

Результаты и выводы диссертационного исследования могут быть включены в учебные планы занятий со студентами и ординаторами по направлению «внутренние болезни», а также внедрены в практическую деятельность отделений онкологического направления.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы изложены в 6 научных публикациях, опубликованных в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ и в международную базу данных Scopus. Также автор доложила результаты исследования на научных конференциях, в т.ч. с конкурсным отбором – работа заняла 2-ое место в секции молодых нефрологов на объединенном съезде Российского диализного общества 28.05.2022.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат кратко, но полно отражает содержание всей работы. Выводы полностью соответствуют данным, изложенным в разделах диссертации, являются обоснованными, аргументированными и соответствуют поставленным в исследовании задачам. Практические рекомендации также четко сформулированы и аргументированы.

Автореферат написан хорошим литературным языком, иллюстрирован таблицами и рисунками читается с интересом. Материал исследования изложен в форме, принятой для диссертаций. Положения диссертационной работы изложены ясно.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Гречухиной Катерины Сергеевны на тему «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов», выполненная под руководством д.м.н., профессора Чеботаревой Н.В. и д.м.н., член-корр. РАН, профессора Жуковой Л.Г., является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено новое решение научной задачи – улучшение безопасности проведения противоопухолевой терапии. Результаты диссертационного исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для здравоохранения. 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».

Дата: «11» октября 2022 г.

Официальный оппонент:

профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктор медицинских наук (14.00.27 – хирургия; 14.00.41 – трансплантология и искусственные органы), профессор



Прокопенко Елена Ивановна

Подпись д.м.н., профессора Прокопенко Е.И. удостоверяю.

Ученый секретарь государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктор медицинских наук, профессор



Берестень Наталья Фёдоровна

Отзыв составила: Прокопенко Елена Ивановна - профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор. 125284, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел.: +7 (499) 674-07-09; e-mail: moniki@monikiweb.ru