

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.04 - Внутренние болезни), профессора, профессора кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Батюшина Михаила Михайловича 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, 3.1.6. - Онкология и лучевая терапия

Актуальность темы

Лекарственные нефропатии занимают значительную нишу в структуре этиологических факторов острого и хронического повреждения почек. В этой подгруппе особенно выделяют нефропатии, индуцированные противоопухолевыми препаратами, поскольку пациенты онкологического профиля являются той группой пациентов, в отношении которой длительная терапия противоопухолевыми препаратами имеет жизненно важное значение.

На сегодняшний день в литературе подробно описан механизм цисплатин-ассоциированного повреждения почек, который ассоциирован в прямом токсическом воздействии на почечную ткань. Крайне актуален вопрос раннего выявления почечного повреждения, а также факторов риска развития этого осложнения и возможностей его предупреждения.

Вторым, менее изученным классом препаратов, который может приводить к развитию нефропатии, являются анти-VEGF препараты. Исследования в России по данному вопросу малочисленны и зачастую представлены описанием отдельных клинических случаев. В реальной клинической практике снижение СКФ менее 30 мл/мин или нарастающая протеинурия приводят к отмене высокоэффективной терапии, что напрямую влияет на выживаемость пациентов. В связи с этим актуальным остается определение возможного механизма, который вносит вклад в повреждение почки, а также поиск ранних биомаркеров и прогностических факторов.

На основании вышеизложенного следует подтвердить важность для клинической практики как терапевтов-нефрологов, так и онкологов темы диссертационного исследования Гречухиной К.С., а также научную актуальность проблемы токсического поражения почек в условиях современной онкологической клиники.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Как уже было отмечено, в настоящее время не опубликовано каких-либо крупных клинических исследований по выбранному автором направлению в отечественной и зарубежной литературе. Описаны лишь единичные случаи, которые предполагают возможный патогенез повреждения почек. В клинических исследованиях сделан акцент на самом факте нефротоксичности, однако не изучались ранние биомаркеры в сопоставлении с рутинными клинико-лабораторными показателями.

Научная новизна исследования заключается в уточнении основного механизма почечного повреждения при лечении анти-VEGF препаратами. В качестве возможного механизма автор рассматривает эндотелиальную дисфункцию, приводящую к активации тромботической микроангиопатии, микротромбообразования и ишемии ткани почек (клубочков и канальцев). Гречухина К.С. подкрепляет свои доводы результатами лабораторных исследований, выявивших достоверную связь классических показателей, отражающих микроангиопатический гемолиз, уровня мочевых маркеров (HIF-1 α и нефрин) и D-димера.

Для цисплатин-индуцированной нефротоксичности важна доза препарата, а ранним маркером повреждения почек является повышенный уровень NGAL в моче уже через неделю после введения препарата.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Достоверность полученных данных не подвергается сомнению. Автором логично изложены все данные, полученные при обработке первичной документации, графиками иллюстрируются результаты исследования, полученные с применением методов современной статистической обработки.

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

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.6. Онкология и лучевая терапия. Выносимые на защиту положения обоснованы автором и дано полное представление о концепции работы. Выводы и практические рекомендации полностью 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

Работа выполнена корректно, четко построена. В исследование включены 100 больных, обследованных в условиях реальной клинической практики, что несет особую ценность.

Результаты исследования изложены подробно и четко. Представлены различные портреты нефротоксичности: «классической» цисплатин-индуцированной и опосредованной, вызванной анти-VEGF препаратами.

В своей работе автор упоминает важность использования формулы CKD-EPI при расчете скорости клубочковой фильтрации (в сравнении с формулами MDRD и Кокрофта-Голта), что очень важно с точки зрения врача-интерниста и неоднократно описано в мировой литературе. Также автор обоснованно представляет в качестве кандидатов на роль ранних биомаркеров NGAL и KIM-1, которые уже зарекомендовали себя в качестве чувствительных и специфичных методов диагностики острого почечного повреждения в реанимационной практике.

Продемонстрировано, что цисплатин вызывает канальцевое повреждение почек, которое наблюдается уже в ранние сроки восьминедельного наблюдения. При этом отмечено повышение креатинина и снижение СКФ, которое, однако, происходило отсрочено по отношению к изученным мочевым биомаркерам, наиболее информативный в этом случае оказался NGAL в моче.

Для пациентов, получающих анти-VEGF терапию, определена

необходимость лабораторного контроля показателей, отражающих микроангиопатический гемолиз, а также продемонстрирована целесообразность раннего определения мочевых биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α , нефрина, поскольку значимое повышение их концентрации в моче опережает нарастание уровня сывороточного креатинина на 2-3 недели.

Сформулированные автором выводы и практические рекомендации отражают поставленные задачи и логично изложены.

Полученные в диссертационном исследовании результаты используются на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова для разработки учебных материалов и методических рекомендаций по диагностике и оценке прогноза больных с лекарственными нефропатиями, а также используются в практической работе и при разработке профилактических терапевтических стратегий ведения больных со злокачественными опухолями в химиотерапевтическом отделении и дневном стационаре по онкологическому профилю ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты научного исследования отражены в 6 статьях, опубликованных в журналах, входящих в перечень ВАК РАФ и/или Scopus как по специальности «внутренние болезни», так и по специальности «онкология»: «Клиническая фармакология и терапия», «Терапевтический архив», «Современная онкология». Также опубликована статья в зарубежном журнале Biomedical reports.

Полученные результаты также озвучены на всероссийских конференциях терапевтической направленности. Научная работа заняла второе место в конкурсе молодых ученых, организованном Российским диализным обществом.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения диссертационного исследования, представлены основные результаты в сжатом виде, что позволяет

получить общее представление о проведенной работе. Результаты хорошо иллюстрированы таблицами и графиками, что облегчает восприятие материала.

Автореферат написан в традиционном стиле, выдержан научный стиль, при прочтении воспринимается без затруднений.

Замечания по работе

В целом при анализе работы не возникло замечаний, которые могли бы поставить под сомнение результаты работы. Возник ряд вопросов, ответы на которые могут быть получены уже в ходе научной дискуссии во время защиты диссертации.

1. В критериях исключения отсутствует острое почечное повреждение (ОПП), однако присутствует наличие снижения СКФ менее 60 мл/мин, которое в определенном косвенном плане также может перекрывать большую часть случаев ОПП. Более того, у большинства пациентов наличие ОПП является противопоказанием для применения противоопухолевых препаратов. Правильно ли я понял, что больные с исходным ОПП исключались из набора в когорту исследования?

2. Поскольку при терапии анти-VEGF препаратами показана активация развития тромботической микроангиопатии, предполагали ли Вы, что в данном процессе могут быть факторы предрасположенности или иные факторы риска развития тромботической микроангиопатии у этой категории больных?

3. Кто на ваш взгляд должен назначать исследование KIM-1, NGAL и др. маркеров почечного повреждения при терапии противоопухолевыми препаратами - врач-терапевт/нефролог или врач-онколог/химиотерапевт и какой категории больных необходимо их проведение?

Заключение

Диссертация Гречухиной Катерины Сергеевны на тему «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено новое решение актуальной задачи – выявления факторов риска и ранних биомаркеров

почечного повреждения при лечении цисплатином и анти-VEGF препаратами для прогнозирования нефротоксичности. Исследование выполнено в соответствии с требованиями, 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 23.09.2019г., 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.

Доктор медицинских наук (14.01.04 – внутренние болезни), профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Батюшин Михаил Михайлович

10 октября 2022 г.

Подпись Батюшина М.М. «заверяю»:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,

д.м.н., доцент



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)
344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, т. (863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru