

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента, старшего научного сотрудника хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Ветчинниковой Ольги Николаевны на автореферат диссертации 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

Современные достижения в лечении онкологических заболеваний позволило значительно увеличить общую выживаемость больных при различных локализациях опухоли. Безопасность применения противоопухолевых лекарственных препаратов невозможна без профилактики их неблагоприятного воздействия и развития ряда побочных эффектов, особенно в отношении почечного повреждения. Осложнения противоопухолевой лекарственной терапии способны не только ухудшить качество жизни, но и в отдельных случаях могут сокращать её продолжительность.

Эффективность многих противоопухолевых лекарственных средств коррелирует с их дозой, увеличение которой практически всегда ведёт к усилению токсического действия на здоровые органы, в том числе на почки. Своевременное выявление осложнений и их коррекция улучшают прогноз и дают возможность продолжения противоопухолевого лечения.

Цисплатин и анти-VEGF препараты обладают наибольшей нефротоксичностью, которую в течение многих лет оценивали по уровню сывороточного креатинина и азота мочевины крови. Однако эти маркёры обладают рядом существенных недостатков и не обеспечивают раннего выявления повреждения почек, которое может приобретать пролонгированный характер и приводить к необратимой утрате почечной функции. Для идентификации ранних этапов повреждения почек нужны новые, более информативные маркёры, которые свидетельствовали бы о появлении начальных признаков поражения до повышения уровня креатинина и независимо от фильтрационной функции почек.

Диссертационное исследование посвящено выявлению ранних маркеров повреждения почек, а также оценке факторов риска повреждения почек, что имеет высокую актуальность и может позволить не только снизить риск развития нефротоксичности, но и улучшить результаты лечения злокачественных опухолей.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Впервые применен новый подход с комплексной оценкой уровня NGAL, KIM-1, HIF1 $\alpha$  и нефрина для выявления почечного повреждения при лечении цисплатином и анти-VEGF препаратами. Проведено сравнение новых биомаркеров почечного повреждения 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 маркеров канальцевого повреждения - NGAL и KIM-1, и эти изменения опережают повышение уровня сывороточного креатинина в среднем на 2 недели. В отличие от работ этого направления, опубликованных ранее, в настоящем диссертационном исследовании установлено, что ранняя оценка изученных биомаркеров в моче позволяет прогнозировать развитие не только острого почечного повреждения, но и тяжести необратимых изменений ткани почек, которые приводят к отмене препаратов через несколько месяцев.

Следует отметить достаточное количество обследованных больных, качественную статистическую обработку материала, применение статистических методов оценки, в том числе логистического регрессионного анализа и ROC анализа с определением чувствительности и специфичности методик.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Охарактеризованы патогенетические механизмы почечного повреждения при назначении анти-VEGF препаратов. Показано, что первостепенную роль в прогрессировании почечного повреждения играет процесс микроангиопатического гемолиза в результате развития тромботической микроангиопатии. Полученные результаты обосновывают необходимость для пациентов, получающих анти-VEGF терапию, контроля показателей, отражающих процесс микроангиопатического гемолиза, а также целесообразность раннего определения мочевых биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 $\alpha$ , нефрина, поскольку увеличение их концентрации в моче отражает

ишемическое повреждение паренхимы почек и опережает нарастание уровня сывороточного креатинина на 2-3 недели.

Определены ранние маркеры почечного повреждения и возможность их применения для прогнозирования необратимого почечного повреждения и при применении цисплатина. С помощью ROC-анализа определены концентрации (точки отсечения) биомаркеров, которые можно использовать в клинической практике для прогнозирования нефротоксичности.

Полученные в диссертационном исследовании результаты могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке студентов и ординаторов как по специальности «Онкология», так и по специальности «Внутренние болезни». Также результаты могут быть применены на практике при разработке профилактических стратегий ведения больных со злокачественными опухолями на фоне лекарственного лечения.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат емко отражает содержание всей работы. Выводы отражают поставленные задачи. Практические рекомендации сформулированы обосновано и логично.

Автореферат написан научным языком, однако, не перегружен терминологией. Работа иллюстрирована наглядными рисунками, облегчающими восприятие материала.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к работе нет. В работе встречаются единичные стилистические недочеты, не нарушающие общее восприятие.

### **Заключение**

Таким образом, знакомство с авторефератом позволяет заключить, что диссертация Гречухиной К.С. на тему «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов» является законченной научной работой, в которой сформулированы и клинически обоснованы научные положения, которые суммарно можно квалифицировать как решение

актуальной научной задачи – выявление и прогнозирование почечного повреждения у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином или антиангиогенными препаратами, с помощью мочевых биомаркеров липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, молекула повреждения почек, фактор, индуцированный гипоксией и нефрин, что имеет важное научное и практическое значение для научных специальностей 3.1.18 – Внутренние болезни и 3.1.6. – Онкология и лучевая терапия. Научная и практическая значимость работы, ее методический уровень, новизна позволяют сделать вывод о том, что диссертация Гречухиной К.С. 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» (ФГАОУ ВО РУДН), 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».

Старший научный сотрудник хирургического отделения  
трансплантации почки ГБУЗ Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2  
Тел.: +7 (495) 684-53-33; e-mail: [moniki@monikiweb.ru](mailto:moniki@monikiweb.ru)  
доктор медицинских наук, доцент

Ветчинникова О.Н.

Подпись д.м.н., доцента Ветчинниковой О.Н. заверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ Московской области  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
доктор медицинских наук, профессор

Берестень Н. Ф.



## **ОТЗЫВ**

кандидата медицинских наук, заведующей дневным стационаром, врача-онколога ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России Гордеевой Ольги Олеговны на автореферат диссертации 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**

Проведение противоопухолевой терапии зачастую сопряжено с развитием клинически значимых нежелательных явлений, среди которых важное место занимает нефротоксичность. Под нефротоксичностью в онкологической среде понимают снижение скорости клубочковой фильтрации либо возникновение протеинурии, т.е. любое нарушение функции почек, препятствующее проведению лечения. Как правило, для пациентов с метастатической формой заболевания, противоопухолевая терапия проводится до прогрессирования или развития некорректируемой токсичности. Развившаяся токсичность может влиять на продолжительность терапии и снижать эффективность противоопухолевого лечения.

Нефротоксичность может быть ассоциирована с прямым токсическим воздействием на почечную ткань вследствие прямого токсического воздействия на нефроны (например, при терапии цисплатином). Также повреждение почек может быть опосредованным, например, вследствие тромботической микроангиопатии при лечении антиангиогенными препаратами.

На сегодняшний день крайне актуальным остается поиск актуальным возможного механизма, который вносит вклад в повреждение почки, а также поиск ранних биомаркеров и прогностических факторов. Диссертационное исследование Гречухиной К.С. посвящено изучению этой проблемы, в связи с чем его оправдана его актуальность.

### **Достоверность результатов диссертации**

Автор провел последовательный анализ актуальной научной литературы и изложил ее в соответствии с поставленной целью и задачами.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Дизайн представлен как проспективное нерандомизированное исследование. Важно отметить, что проведение клинического исследования было одобрено независимым локальным этическим комитетом.

В работе применены современные лабораторные методы исследования - анализ биомаркеров в моче в динамике с помощью иммуноферментного анализа. Всего проанализировано 500 образцов мочи от 100 пациентов, что демонстрирует достаточную мощность исследования для достижения поставленной цели.

Статистическая обработка проведена в соответствии поставленным целям и задачам.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

В результате исследования продемонстрирована целесообразность раннего определения мочевых биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 $\alpha$ , нефрина, так как увеличение их концентрации в моче опережает нарастание уровня сывороточного креатинина на 2-3 недели.

Также автор определила роль классических показателей микроангиопатического гемолиза (ЛДГ, уровня шистоцитов) в сочетании с мочевыми биомаркерами, отражающими ишемическое повреждение почечной ткани. Таким образом, подтверждена роль тромботической микроангиопатии в реализации нефротоксичности на фоне антиангиогенных препаратов.

Важными являются данные о роли гиперкоагуляции со стойким повышением Д-димера и профилактическом влиянии антикоагулянтов в отношении почечного повреждения у больных, получающих анти-VEGF препараты. Кроме того, автор акцентирует внимание на необходимости строгого контроля и коррекции артериальной гипертензии в этой группе больных для снижения риска почечного повреждения. Для цисплатина определена разовая доза, которую не следует превышать, чтобы избежать необратимого снижения функции почек в процессе лечения. Дополнительной мерой по снижению риска нефротоксичности является персонализированный подход с определением биомаркеров мочи, отражающих выраженность токсического воздействия препарата на почки.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

В автореферате кратко изложены основные положения диссертации, что позволяет получить полное представление о проведенной работе. Автор иллюстрирует работу большим количеством таблиц и рисунков, что облегчает визуальное восприятие изложенного материала.

## Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе нет.

## Заключение

Диссертация Гречухиной Екатерины Сергеевны на тему «Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов» является законченной научно-квалификационной работой. 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 23.09.2019г., 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».

Заведующая дневным стационаром, врач-онколог Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», кандидат медицинских наук (14.01.12 – онкология)

Гордеева Ольга Олеговна

Подпись к.м.н. Гордеевой О.О. удостоверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», к.б.н.



Грибова Татьяна Николаевна

*Отзыв составила: Гордеева Ольга Олеговна - заведующая дневным стационаром, врач-онколог ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, к.м.н. 119435, г. Москва ул. Малая Пироговская, д.1а. Тел.: +7 (499) 246-4409; e-mail: gordeeva.o@rcpctm.org*

## **ОТЗЫВ**

кандидата медицинских наук, заведующей дневным стационаром по онкологическому профилю, врача-онколога ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ Филоненко Дарьи Александровны на автореферат диссертации 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**

Тема, раскрытая в автореферате, посвящена токсичности противоопухолевой терапии, среди которой важное место занимает нарушение функции почек – нефротоксичность. Зачастую развитие нефротоксичности нарушает регулярность и интенсивность проведения противоопухолевой терапии, что является принципиально важным для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Цисплатин-содержащие схемы прочно вошли в рутинную практику врача-онколога и их нежелательные явления хорошо известны: одним из наиболее частых является нефротоксичность. Развивающаяся нефротоксичность зачастую приводит к отмене терапии или замене цисплатина менее эффективным препаратом, например, карбоплатин.

Терапия антиангиогенными препаратами, такими, как бевацизумаб, приводит к развитию протеинурии, которая приводит к отмене терапии при высоком уровне. На сегодняшний день нет четкого понимания механизма, за счет которого развивается нефротический синдром.

Раннее выявление маркеров нарушения функции почек, а также выделение группы риска реализации нефротоксичности может улучшить результаты лечения злокачественных опухолей.

### **Достоверность результатов диссертации**

Автор провел тщательный сбор современной научной литературы и проанализировал ее, сформулировав соответствующую гипотезу, которая легла в основу исследования.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Дизайн диссертации представлен как проспективное нерандомизированное исследование, проведение которого было одобрено независимым локальным этическим комитетом.

В работе Гречухиной К.С. собрано достаточное количество наблюдений, результаты иммуноферментного анализа получены на сертифицированном оборудовании и с



В работе Гречухиной К.С. собрано достаточное количество наблюдений, результаты иммуноферментного анализа получены на сертифицированном оборудовании и с применением реактивов, валидированных для исследования мочи. Всего проанализировано 500 образцов мочи от 100 пациентов, что демонстрирует достаточную мощность исследования для достижения поставленной цели.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

В результате исследования установлены клинические и лабораторные факторы риска нарушения функции почек через 8 недель терапии цисплатином или антиангиогенными противоопухолевыми препаратами, также установлена высокая информативность биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 $\alpha$  и нефрина для прогнозирования нефротоксичности цисплатина и анти-VEGF препаратов на ранних этапах лечения. Выявлены независимые клинические и лабораторные факторы риска нефротоксичности: отсутствие коррекции артериального давления, исходное снижение скорости клубочковой фильтрации и гиперкоагуляция.

Таким образом, определение биомаркеров может быть использовано для выделения группы высокого риска нефротоксичности для тщательного наблюдения и коррекции терапии, а назначение антикоагулянтной терапии может определяться не только шкалой Khorana, но и типом противоопухолевой терапии.

### **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. Во всех работах изложены основные результаты исследования, которые полно отражают основную идею диссертации.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **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 решена актуальная научная задача – выявления факторов риска и ранних биомаркеров почечного повреждения при лечении цисплатином и анти-VEGF препаратами для

прогнозирования нефротоксичности. 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 23.09.2019г., 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.

Заведующая дневным стационаром по онкологическому профилю, врач-онколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук (14.01.12 – онкология)

Филоненко Дарья Александровна

Подпись к.м.н. Филоненко Д.А. заверяю.

Ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук



Косачева Татьяна Александровна

*Отзыв составила: Филоненко Дарья Александровна - заведующая дневным стационаром по онкологическому профилю, врач-онколог ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, к.м.н. 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6. Тел.: +7 (499) 304-3035; e-mail: d.filonenko@mknc.ru*