

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
академик РАН, доктор медицинских
наук, профессор



С.Н. Авдеев

20 23 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры Госпитальной терапии №1
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет).

Диссертация ««Влияние полихимиотерапии первой линии на повреждение
и дисфункцию миокарда, маркеры системного воспаления у пациентов
с множественной миеломой» на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук выполнена на кафедре Госпитальной терапии №1
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Карданова Сабина Анзоровна, 1995 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислена в число аспирантов первого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1626/Ао от 09 февраля 2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2021 года по настоящее время работает в должности врача-гематолога в обществе с ограниченной ответственностью «Медилюкс-ТМ» MedSwiss Premium.

Научный руководитель:

Ильгисонис Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Влияние полихимиотерапии первой линии на повреждение и дисфункцию миокарда, показатели системного воспаления у пациентов с множественной миеломой», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Автором проведена объемная работа по клиническому исследованию, выполнению основных этапов исследования, подготовке публикаций и диссертации. Выполнен полноценный анализ современной научной литературы, на основании чего была определена цель исследования и сформулированы соответствующие задачи. Проведен набор пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы, их обследование до начала лечения и в течении курсовой химиотерапии. Выполнен сбор данных и сформирована соответствующая база данных, проведен статистический анализ с применением адекватных методов статистической обработки. На основании полученных результатов проведено написание и публикация ряда статей, а также подготовлен текст диссертационной работы.

• **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование Кардановой Сабины Анзоровны посвящено одной из актуальных проблем современной клинической медицины – кардиоонкологии. Множественная миелома (ММ) – онкогематологическое заболевание, имеющее немаловажную характерную особенность – секрецию патологическими плазматическими клетками большого количества парапротеина. Согласно современным эпидемиологическим данным, в структуре онкогематологических заболеваемости изучаемая нозология является второй по распространенности, уступая лидерство лишь неходжкинским лимфомам. Широко известно, что контингент пациентов с парапротеинемическим гемобластозом – лица старше 65 лет, что само по себе является фактором риска (ФР) сердечно-сосудистой патологии, к тому же,

большое количество пациентов уже имеют доказанную патологию кардиоваскулярной системы.

Несмотря на появление в рутинной практике врачей-онкогематологов современных и эффективных противоопухолевых средств, обладающих таргетными свойствами воздействия на опухолевые клетки, ММ до сих пор является неизлечимым, резистентным и часто прогрессирующим заболеванием. Даже в случае достижения стойкой ремиссии пациенты с этой патологией вынуждены проходить поддерживающие курсы химиотерапии (ХТ) на протяжении всей жизни. Однако, влияние используемых в терапии ММ препаратов на сердечно-сосудистую систему (ССС) малоизучено. Так, в первой линии ХТ используют курс VCD, в состав которого входит ингибитор протеасом (ИП) первой линии – бортезомиб. Основным механизмом противоопухолевого действия препаратов указанной группы является «выключение» из процессов внутриклеточного метаболизма белков протеасомы, участвующей в утилизации неэффективных и дефектных белков в клетке и поддержание белкового гомеостаза. При использовании препаратов из группы ИП происходит избыточное накопление белков, в том числе и парапротеина, в цитоплазме плазмоцита, что приводит к активации апоптоза. Однако, при использовании в клинической практике гематологов ИП второй линии - карфилзомиба, обладающего необратимыми свойствами связывания с протеасомой, стало понятно, что схожее воздействие препараты оказывают и на кардиомиоцит (КМЦ), являясь причиной развития у пациентов сердечной недостаточности (СН). Исследований, направленных на изучения влияния бортезомиба на ССС на данном этапе мало. С учетом того, что препарат является составляющим большинства курсов ХТ первой линии у пациентов с ММ, оценка изменений кардиоваскулярной системы на фоне лечения является немаловажным.

Другим аспектом, подчеркивающим актуальность проведенного исследования, является поиск критериев, показательных в отношении оценки исходных рисков кардиоваскулотоксических осложнений у пациентов с ММ, проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной

трансплантацией гемопоэтическими стволовыми клетками (ауто-ТГСК) которым невозможно. На современном этапе уже разработаны шкалы для оценки исходного риска СС-осложнений для пациентов онкологического профиля в зависимости от группы используемых в лечении химиопрепаратов. Однако оценка риска для пациентов с ММ в этом вопросе имеет некоторый ряд особенностей: помимо вышеупомянутых эпидемиологических характеристик, данная патология имеет длительный период «бессимптомного» течения (МГНЗ, тлеющая/несекретирующая миелома) до момента клинической манифестации, что сопровождается достаточно высокой активностью иммуновоспалительных процессов. К тому же на данный момент влияние длительного хронического иммунного воспаления на развитие и прогрессирование кардиоваскулярной патологии доказано.

Таким образом, целесообразным в рамках исследования представилось проведение комплексной оценки исходного СС-статуса пациентов с ММ, липидного профиля, результатов основных инструментальных методов исследования (ЭКГ, трансторакальная Эхо-КГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ по Холтеру), основных рекомендованных маркеров кардиотоксичности (NT-proBNP, hsTnI) и маркеров системного воспаления (hsCRP, IL-1 β), а также изменения всех вышеперечисленных показателей в динамике на фоне ХТ. Оценка исходных данных, а также изменение их на фоне ХТ первой линии могут способствовать поиску новых критериев оценки исходного СС-риска и кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии у пациентов с ММ, не подлежащих ВДХТ с ауто-ТГСК.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личное участие аспиранта в проведенном научном исследовании заключается в определении целей и задач исследования; поиске, обзоре и анализе основных современных источников информации, посвященных изучаемой тематике как среди отечественных, так и среди зарубежных источников; выборе объекта и предмета исследования; наборе, постоянном мониторинге,

своевременном назначении общеклинических и дополнительных методов обследования пациентов на фоне курсов программной ХТ в режиме VCD; составлении полноценной базы данных и статистической обработке с использованием адекватных статистических методов; обобщении, анализе полученных результатов с последующим изложением их в опубликованных научных трудах (тезисы, статьи); написании текста научно-квалификационной работы, формулировке выводов и практических рекомендаций диссертации. Основные теоретические и практические положения диссертации, результаты исследования были представлены лично автором на международных научно-практических конференциях.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Полученные в ходе исследования результаты достоверны, базируются на достаточном клиническом материале (полное клиническое и дополнительное обследование 30 участников исследования, проведение всего объема запланированных лабораторных и инструментальных методов обследования трижды – до начала специфической терапии парапротеинемического гемобластоза, а также спустя 3 и 6 месяцев от начала терапии онкогематологического заболевания). Представленные результаты выполнены посредством комплекса современных высокоинформативных методов исследования: для всесторонней оценки состояния ССС и ее изменений на фоне ХТ первой линии, включающей таргетные препараты из группы ИП (бортезомиб), проведены стандартная ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), в качестве визуализирующего метода диагностики выполнена трансторакальная ЭхоКГ, в качестве серологических маркеров исследованы концентрации NT-proBNP, hsTnI (рекомендованные маркеры кардиотоксичности); с целью определения роли системного иммуновоспалительного ответа в патогенезе изменений ССС, изучены расчетные индексы воспаления, а также специфические маркеры воспаления – IL-1 β и hsCRP. Произведена попытка сравнения исходного состояния ССС пациентов с ММ с таковым у пациентов, имеющих доказанную

патологию кардиоваскулярной системы, не отягощенных онкологическим заболеванием ни в момент исследования, ни в анамнезе (n=30). Все полученные данные подвергнуты адекватной статистической обработке и подробно описаны в тексте научно-исследовательской работы.

• Научная новизна результатов проведенных исследований

В представленной диссертационной работе исследователем произведена оценка состояния ССС на момент установки парапротеинемического гемобластоза - множественной миеломы, а также изменение кардиоваскулярной системы на фоне терапии первой линии у лиц, не являющихся кандидатами на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. В ходе проведенного исследования продемонстрировано непосредственное влияние онкогематологического заболевания на ССС, обоснованы трудности интерпретации исходного состояния ССС ввиду неистинного значения уровня липопротеидов, активно используемых микроокружением костного мозга для поддержки и пролиферации злокачественного клона плазматических клеток. Представлены результаты, демонстрирующие возможные трудности использования рекомендованных современных маркеров кардиотоксичности в качестве средства оценки влияния ХТ на миокард в группе пациентов с ММ. Произведены попытки сравнения состояния ССС пациентов, имеющих доказанную онкогематологическую патологию с таковой у пациентов, страдающих доказанными кардиоваскулярными заболеваниями и не имеющими в анамнезе злокачественных новообразований и ХТ. Высказано предположение, что исходное состояние ССС в исследуемых группах пациентов имеет как значимые сходства, так и немаловажные различия. Основным отличием можно назвать роль IL-1 β и hsCRP в патогенезе развития кардиоваскулярных изменений в обеих группах пациентов (группа ММ и ССЗ).

• Практическая значимость проведенных исследований

В настоящее время ввиду неуклонного роста онкологической патологии во всем мире, активно развиваются современные методики лечения, в том числе – таргетная ХТ, способствующая увеличению продолжительности

жизни пациентов врачей-онкологов. Однако, показано, что как во время проведения специфического лечения, так и после излечения злокачественного заболевания или достижения ремиссии, основной причиной смертности являются СС-катастрофы, зачастую связанные с кардиотоксическим действием ХТ. В связи с этим в практике кардиолога/терапевта все большее значение приобретает исходная оценка кардиоонкологического риска, ввиду, в том числе, общности ФР развития ССЗ и злокачественных новообразований. ММ – онкогематологическая патология, характеризующаяся рядом особенностей: гиперпродукцией патологического парапротеина и нарушением межбелковых взаимодействий в сыворотке крови, длительным бессимптомным периодом развития патологического процесса до момента клинической манифестации, сопровождающимся активным «извращенным» иммуновоспалительным ответом, а также эпидемиологическими особенностями – заболевание встречается наиболее часто в возрасте старше 65 лет, а данная группа пациентов, как правило, имеет ФР развития ССЗ или уже установленную кардиоваскулярную патологию. В настоящее время уже созданы шкалы, направленные на стратификацию исходного КО-риска, однако, данные шкалы не учитывают патофизиологических особенностей ММ, которые значительно затрудняют интерпретацию основных критериев оценки развития СС-событий на фоне ХТ или в отдаленный период.

В представленном исследовании продемонстрированы и обоснованы особенности влияния ММ относительно ССС, что является предпосылкой для более детального исследования вопроса и может послужить основой для инициации крупных исследований в данной области.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научных работ аспиранта заключается в том, что в них поставлена и решена научная проблема оценки состояния ССС при ММ, а также продемонстрирован ряд изменений, возникающих в процессе лечения первой линией ХТ в группе пациентов, не подлежащих агрессивной терапии по критериям сопутствующей патологии и возраста. Продemonстрирована эффективность и относительная безопасность курса ХТ по программе VCD

в краткосрочном периоде. По результатам исследования стало очевидным, что уровень АД на фоне курса ХТ значительно повышается, несмотря на проводимую коррекцию терапии. Данный факт демонстрирует необходимость более жесткого контроля основных гемодинамических показателей на фоне проводимой терапии и, как следствие, назначения интенсивной антигипертензивной и ритмоурежающей кардиальной терапии. Помимо этого выявлено, что у пациентов с ММ при клинической манифестации злокачественного новообразования, уровень показателей липидограммы не является достоверным, что также требует тщательного контроля липидного спектра и назначения гиполипидемической терапии.

Полученные в результате исследования данные позволяют внести существенный вклад в развитие исходной оценки КО-риска пациентов с ММ, не являющихся кандидатами на ВДХТ и ауто-ТГСК, а также обозначают ключевые моменты в тактике ведения пациентов соответствующей группы с позиции кардиолога/терапевта.

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Кардановой Сабины Анзоровны на тему «Влияние полихимиотерапии первой линии на повреждение и дисфункцию миокарда, маркеры системного воспаления у пациентов с множественной миеломой» внедрены в лечебный процесс отделения гематологии Университетской клинической больницы №1. Акт о внедрении № 176 от 09.01.2023 года. Также основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин госпитальная терапия, читаемых студентам по направлению подготовки 060101 лечебное дело. Акт о внедрении № 175 от 09.01.2023.

• Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Влияние полихимиотерапии первой линии на повреждение и дисфункцию миокарда, маркеры системного воспаления у пациентов с множественной миеломой» (исполнитель – Карданова Сабина Анзоровна). Выписка из протокола № 18-22 очередного заседания Локального этического комитета от 15.09.2022 года.

• Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни, направления исследований: пункты паспорта специальности №1 (изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний), №3 (совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов), №4 (изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия), №8 (совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику).

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed,

MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Общесоматический статус и липидный профиль пациентов с множественной миеломой: динамика и взаимосвязь на фоне бортезомиб-содержащих курсов химиотерапии / С.А. Карданова, Д.А. Буданова, Ш.М. Муртузалиев, М.М. Панкрашкина, И.С. Ильгисонис // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2022. – №5. С. 13-20. DOI:10.24412/2686-9365-2022-5-13-20.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Особенности сердечно-сосудистого статуса и внутрисердечной гемодинамики у больных множественной миеломой до начала противоопухолевой терапии / С.А. Карданова, И.С. Ильгисонис, В.И. Ершов, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // **Кардиология.** – 2022. – № 62(2). С. 4-11. DOI:10.18087/cardio.2022.2.n1868.

2) Взаимосвязь маркеров острой фазы воспаления, параметров липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики на фоне химиотерапии у больных с множественной миеломой / С.А. Карданова, Ю.Ю. Кириченко, О.В. Бочкарникова, О.Н. Антюфеева, Ю.Б. Кочкарева, О.Ю. Виноградова, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, В.И. Ершов, Ю.Н. Беленков // **Кардиология.** – 2022. – №62(9). С. 18-26. DOI:10.18087/cardio.2022.9.n2183.

3) Case Report: AL Amyloidosis Severe Restrictive Cardiomyopathy Associated With Multiple Myeloma-Diagnostic Difficulties / Y.Y. Kirichenko, I.S. Ilgisonis, E.S. Nakhodnova, I.Y. Sokolova, O.V. Bochkarnikova, S.A. Kardanova, O.V. Lyapidevskaya, E.V. Privalova, V.I. Ershov, Y.N. Belenkov // **Frontiers Cardiovascular Medicine.** – 2022. – №13(9). P. 1-7. DOI:10.3389/fcvm.2022.862409. PMID:35770217; PMCID: PMC9235537.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Структурно-функциональные изменения сосудистого русла в основе формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных раком желудка / С.А. Карданова, Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис, Ю.Н. Беленков, В.И. Ершов // Материалы Национального Онлайн-Конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2020». – Кардиология. – 2021. – С.138-139.

2) Lesions of intracardiac hemodynamics before specific antitumor therapy in patients with multiple myeloma / I.S. Ilgisonis, S.A. Kardanova, V.I. Ershov, E.V. Privalova, Yu.N. Belenkov // Heart Failure Congress 2020. – 2020. – P. 277-278.

3) Ассоциация провоспалительных маркеров с параметрами внутрисердечной гемодинамики у пациентов с множественной миеломой на фоне полихимиотерапии с включением ингибиторов протеасом / С.А. Карданова, И.С. Ильгисонис, Ю.Ю. Кириченко, О.В. Бочкарникова, О.Н. Антюфеева, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Материалы IX международного образовательного форума «Российские дни сердца». – 2022. – С. 27 (28/208).

4. Постлучевое поражение коронарных артерий у пациентки с исходной постцитостатической кардиомиопатией и первично-множественным метакронным раком (клинический случай) / С.А. Карданова, И.С. Ильгисонис, Ю.Ю. Кириченко, Ш.М. Муртузалиев, Р.С. Маркарян, Е.Ю. Аносова, Д.А. Буданова, Н.В. Гагарина, Е.В. Привалова, Ю.И. Найманн, Ю.Н. Беленков // Материалы конгресса с международным участием «Российский национальный конгресс кардиологов 2022». – 2022. – С. 729.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Кардановой Сабины Анзоровны «Влияние полихимиотерапии первой линии на повреждение и дисфункцию миокарда, показатели системного воспаления у пациентов с множественной миеломой» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

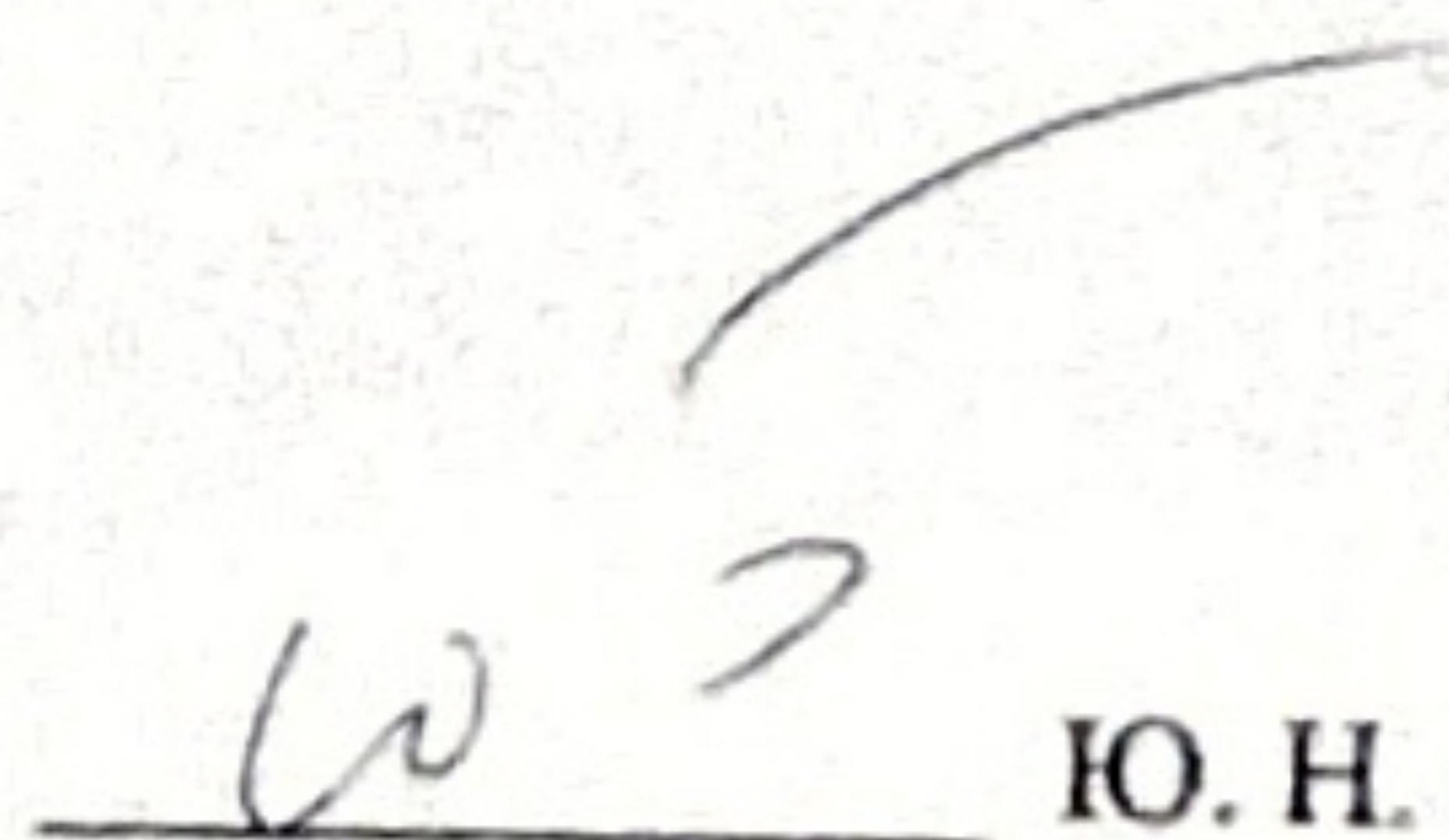
Заключение принято на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 28 чел.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 20 от 11 мая 2023 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой Госпитальной терапии №1
Института клинической медицины
имени Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)


Ю. Н. Беленков