

Отзыв

официального оппонента д.м.н. профессора Г.Е.Гендлина о научно-практической ценности диссертации Будановой Дарьи Александровны на тему «Оценка кардиотоксического эффекта химиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 — кардиология

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Кардиоонкология, кардиоваскулотоксичность полихимиотерапии являются одними из наиболее актуальных и важных проблем современной медицины, имеющими как научную, так и практическую значимость.

Современные достижения фармакотерапии лимфопролиферативных заболеваний позволяют увеличивать частоту достижения полных ремиссий и общую выживаемость. Однако, у части больных применение полихимиотерапии приводит к развитию широкого спектра осложнений, со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, тромботические осложнения, дисфункция миокарда левого желудочка, кардиомиопатии, аритмии и др.). На сегодняшний день наиболее изучены механизмы развития антрациклиновой кардиотоксичности, приводящей к нарушению систолической функции левого желудочка, тогда как сосудистые и метаболические нарушения вследствие применения других химиотерапевтических препаратов при лечении лимфом, а также влияние самого онкологического заболевания на различные уровни сердечно-сосудистой системы изучены недостаточно. Определённой стратегии и клинических рекомендаций по профилактике, стратификации риска, раннему выявлению и лечению кардиоваскулотоксичности на фоне

стандартных курсов полихимиотерапии индолентных лимфом на сегодняшний день не существует.

В связи с вышеизложенным, актуальность и своевременность работы Будановой Д.А., посвященной изучению ранних предикторов кардиотоксичности, а также влиянию цитостатиков на функцию эндотелия, как начального звена кардио-васкулярного ремоделирования у пациентов с индолентными лимфомами, не вызывает сомнений.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Отличительной чертой данного исследования является его комплексный подход по оценке влияния полихимиотерапии на различные показатели сердечно-сосудистой системы, а именно изучена динамика кардиальных маркеров, структурных и функциональных показателей сосудистой стенки, маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами после первого курса полихимиотерапии, проведен анализ влияния активности самого заболевания на вышеуказанные параметры, а также изучены отдаленные исходы у исследуемых пациентов.

Автором показано, что у пациентов с индолентными лимфомами выявляются исходные выраженные нарушения функции эндотелия, что подтверждается проведенными лабораторно-инструментальными методами. После первого курса полихимиотерапии отмечается значимое снижение лабораторного маркера VCAM-1 и ряда островоспалительных тестов, что отражает возможную роль самого лимфопролиферативного заболевания в развитии эндотелиальной дисфункции. Автором продемонстрировано значение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в выявлении кардиотоксичности и возможность с его помощью оценивать риск поражения сердечно-сосудистой системы перед

началом программной терапии у пациентов с индолентными лимфомами можно

Стоит учесть, что аналогов подобной комплексной работе по изучению влияния полихимиотерапии с использованием стандартных, в том числе не антрациклин-содержащих схем лечения на динамику кардиальных маркеров, а также дисфункцию эндотелия и ремоделирование сосудистого русла у больных лимфопролиферативными заболеваниями в современной литературе не описано.

Учитывая хороший методологический уровень проведенного исследования, достаточное количество наблюдений, а также примененные современные статистические методы обработки данных, достоверность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные сведения в работе Будановой Д.А., продемонстрировали возможность выделения универсальных клинических и лабораторных признаков, позволивших создать шкалу оценки риска раннего развития кардиотоксичности, комплексный анализ которых позволит спрогнозировать вероятность развития сердечно-сосудистых событий уже на первых этапах специфического лечения пациентов с индолентными лимфомами.

Результаты диссертационного исследования Будановой Д.А. используются в клинической практике врачами Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Результаты клинико-инструментальных и лабораторных исследований, полученные диссертантом, тщательно проанализированы. Достаточный фактический материал (75 пациентов с впервые выявленными индолентными лимфомами, обследованные до и в процессе первого курса полихимиотерапии, а также через 2 года после завершения программного лечения), современный комплекс исследований, включающий неинвазивную оценку состояния функции эндотелия и сосудистой стенки посредством лазерной пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии, лабораторную оценку кардиальных маркеров, а также доказанных маркеров дисфункции эндотелия, статистическая обработка результатов позволили автору сделать аргументированные выводы и дать практические рекомендации.

Обоснована целесообразность проведения оценки сердечно-сосудистого статуса, состояния сосудистого русла и биомаркеров дисфункции эндотелия и кардиальных маркеров у пациентов с впервые выявленными индолентными лимфомами.

Результаты исследования обладают научной новизной и имеют большое практическое значение. Обоснованность выводов следует из подробного анализа полученных данных и логической завершенности выдвинутых положений.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных научных работ, из которых 5 статей в журналах, представленных в международных базах данных Web of Science и Scopus, Результаты исследования, выводы и положения, выносимые на защиту, в полном объеме отражены в представленных публикациях.

Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 23 рисунками и 40 таблицами. Работа построена по традиционному плану и включает обзор литературы, описание материалов и методов, изложение и обсуждение результатов собственного исследования. Список литературы представлен 205 литературными источниками, из которых 42 отечественных и 163 иностранных.

Принципиальных замечаний по структуре диссертации, использованным материалам и методам, изложению полученных результатов и содержанию работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Будановой Дарьи Александровны «Оценка кардиотоксического эффекта химиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи – оценке неблагоприятных эффектов цитостатиков и разработке алгоритмов ранней диагностики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при лечении пациентов с индолентными лимфомами стандартными курсами полихимиотерапии. Диссертационная работа соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к

кандидатским диссертациям, а ее автор Буданова Дарья Александровна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Доктор медицинских наук (14.01.05-кардиология),
профессор кафедры Госпитальной терапии №2 ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава РФ

Гендлин Геннадий Ефимович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова д.1
Тел.: 8 (495) 434-05-43
e-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись д.м.н., профессора Гендлина Г.Е.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

к.м.н., доцент



Демина О.М.

«25» ноября 2021 г.