

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Крихели Нателла Ильинична



« 24 » марта 2021 г.

### Отзыв

**ведущей организации 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**

Диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной медицины: кардиоонкологии, кардиоваскулотоксичности противоопухолевых препаратов; конкретно – ранней оценке влияния цитостатиков на развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при проведении стандартных курсов полихимиотерапии лимфом индолентного типа.

Высокая распространенность и смертность от онкопатологии, в частности от лимфопролиферативных заболеваний, как в мире, так и в РФ, а также частое развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при проведении полхимиотерапии, констатируют несомненную актуальность проведенной научно-исследовательской работы Будановой Д.А., посвящённой оценке ранней

предикторов кардиотоксичности при лечении пациентов с лимфомами индолентного типа.

### **Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В данной работе впервые проведена комплексная оценка клинико-лабораторных параметров у пациентов с впервые выявленными лимфомами индолентного типа после первого курса полихимиотерапии, в том числе маркеров прямого повреждения миокарда (Тропонин I, высокочувствительный кардиальный Тропонин I, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), лабораторного маркера дисфункции эндотелия - молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и структурно-функциональных изменений сосудистой стенки, а также оценено влияние характера течения заболевания на вышеуказанные показатели.

Остановившись на достоинствах работы, следует, во-первых, подчеркнуть её высокий методический уровень, а во-вторых, комплексность исследования. Помимо обязательного общеклинического обследования осуществлялось динамическое наблюдение за кардиальными биомаркерами, параметрами повреждения эндотелия, структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки у пациентов с индолентными лимфомами. Подобное комплексное исследование, выполненное в динамике, позволило не только объективизировать клинические особенности этой группы онкологических больных, но и оценить в сравнительном аспекте влияние противоопухолевых препаратов.

Прежде всего, диссертант показал, что наиболее ранним маркером, отражающим влияние цитостатиков на сердечно-сосудистую систему является маркер NT-proBNP, концентрация которого увеличивается в 2 раза от исходных значений уже после первого курса полихимиотерапии. На основании корреляционного анализа выявлено, что наибольший вклад в степень прироста NT-proBNP оказывают возраст пациента, стадия заболевания

гипертонии, повышение исходной концентрации маркера NT-proBNP более 51,63 пг/мл и увеличение индекса массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>. Так же в процессе работы выявлено, что пациенты с индолентными лимфомами имеют исходные лабораторно-инструментальные нарушения функции эндотелия. После первого курса полихимиотерапии отмечается снижение концентрации VCAM-1. Данная динамика определяет возможную роль самого лимфопролиферативного заболевания в развитии эндотелиальной дисфункции.

Необходимо отметить, что аналогов подобной комплексной работе по изучению влияния стандартных курсов полихимиотерапии индолентных лимфом на динамику кардиальных маркеров и показателей дисфункции эндотелия и ремоделирование сосудистого русла у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в современной литературе не описано.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

В результате проведенного исследования разработана шкала оценки риска развития ранней кардиотоксичности, позволяющая выявить группу пациентов, требующую наблюдения кардиолога, несмотря на отсутствие значимых изменений параметров гемодинамики по данным Эхо-КГ до начала программного лечения. Стратификация пациентов с индолентными лимфомами по данной шкале может быть использована для выявления ранних признаков кардиоваскулотоксичности противоопухолевых препаратов, а значит может способствовать разработке алгоритмов профилактики и своевременной коррекции. В процессе исследования выявлены также дополнительные факторы риска развития кардиотоксичности, а именно анемия и нарушение липидного обмена.

Практические рекомендации, разработанные в процессе диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций**

Высказанные диссертантом положения, выводы и рекомендации представляются обоснованными. Обследованы достаточные группы больных с индолентными лимфомами: 52 пациента, которым показано проведение полихимиотерапии и 25 пациентов, характер течения заболевания которых допускает динамического наблюдения. Изученные выборки были репрезентативны, число включенных в исследование и анализированных пациентов являлось достаточным для выявления искомых закономерностей. Формирование групп соответствовало современным требованиям доказательной медицины. Диагнозы устанавливались на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов, Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний.

Необходимо отметить высокий методический уровень выполненной работы, системную проработку литературы, использование современных методов исследования, которые соответствовали поставленным задачам. При обработке данных использован статистический анализ по многоуровневой программе с применением методов простого и множественного регрессионного анализа, корреляционного анализа для оценки простых связей между переменными, что также подтверждает достоверность полученных автором результатов.

Сделанные автором выводы и рекомендации соответствуют результатам, полученным в работе.

### **Полнота изложения результатов диссертации в научной печати**

Результаты выполненного исследования нашли отражение в 7 печатных работах, из которых 5 статей в журналах, представленных в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, в полном объеме отражены в представленных публикациях. Полученные данные

диссертационного исследования были представлены на конференциях и съездах как всероссийского, так и международного уровня, что подтверждает обоснованность результатов, выводов и рекомендаций.

### **Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом**

Работа выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвящённой результатам собственных исследований автора их обсуждению, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 рисунками и 40 таблицами. Список литературы включает 205 источников, из них 42 отечественных и 163 иностранных. Все ссылки оформлены корректно.

В целом диссертация производит самое благоприятное впечатление. Диссертация и автореферат написаны хорошим языком, легко и с интересом читаются, технически грамотно оформлены, содержат значительный объем новой информации, и указывают на глубокое понимание автором изучаемой проблемы.

Существенных замечаний и недостатков по работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа 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 – определение факторов риска кардиотоксичности полихимиотерапии индолентных лимфом и раннее выявление этой группы осложнений, что имеет важное значение для кардиологии. 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Будановой Дарьи Александровны «Оценка кардиотоксического эффекта химиотерапии лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции» обсужден и утвержден на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России «24» ноября 2021 г., протокол №4.

Доктор медицинских наук (14.01.05), профессор  
Заведующий кафедрой Госпитальной терапии №1  
Проректор по региональному развитию  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России  
127473, г. Москва, ул. Делегатская д. 20 стр. 1,  
Тел.: +7 (495) 609-67-00  
e-mail: msmsu@msmsu.ru