

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

начальника кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Тыренко Вадима Витальевича на диссертационную работу Колесниковой Дины Сергеевны «Оценка кардиотоксических эффектов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при злокачественных лимфомах», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность исследования

Злокачественные лимфомы являются наиболее распространенной группой опухолевых заболеваний системы крови. Частота заболеваемости злокачественными лимфомами неуклонно растет, а пик заболеваемости этой патологией приходится на трудоспособный возраст. Химиотерапия является основным методом лечения, однако в то же время по данным разных авторов у 10-20% заболевших лимфомой Ходжкина и у одной трети заболевших неходжкинскими лимфомами достичь ремиссии после проведения первой линии химиотерапии не удается. В качестве метода для достижения длительных ремиссий у пациентов с резистентными и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина применяется высокодозная полихимиотерапия и аутологичная трансплантация стволовых клеток. Проведение высокодозной полихимиотерапии сопряжено с проявлением ряда токсических эффектов, некоторые из которых, например, миелотоксичность, успешно корректируются. Однако, развитие такого осложнения как кардиотоксичность не позволяет в полной мере проводить высокодозные курсы полихимиотерапии снижая качество жизни, эффективность проводимого лечения и выживаемость.

Увеличение применения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеточных клеток приводит к увеличению частоты кардиотоксичности за счет более высоких кумулятивных доз химиопрепаратов. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации о том, какие обследования должны выполняться у больных со злокачественными лимфомами, поступающими для проведения аутологичной трансплантации. Разработка оптимального профиля обследования перед аутологичной трансплантацией позволила определить наиболее чувствительный метод оценки кардиотоксичности у данной группы пациентов. Таким образом, цель и задачи диссертационного исследования Д.С. Колесниковой представляются актуальными и обоснованными.

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

Научные положения диссертационной работы Д.С. Колесниковой в достаточной степени обоснованы, поскольку базируются на глубоком и всестороннем анализе существующей литературы по данной проблематике, хорошо очерченном клиническом материале (127 пациентов, которым проводили высокодозную полихимиотерапию и трансплантацию аутологичных периферических стволовых клеточных клеток) и современных методах исследования, включавших физикальное обследование, оценку уровня тропонина и NT-proBNP, ЭКГ, ЭХО-кардиографию и синхронизированную с ЭКГ однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Комплекс методов исследования адекватен поставленным целям и задачам.

Проведенная статистическая обработка данных адекватна поставленным задачам и соответствует требованиям клинической биостатистики.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

В диссертационном исследовании Колесниковой Д.С. впервые продемонстрированы различия механизмов повреждения миокарда у пациентов, получающих высокодозную терапию по поводу злокачественных лимфом и пациентов с ишемической болезнью сердца. Автором проведено комплексное обследование пациентов, включающее в себя новые методы исследования.

Впервые изучены изменения концентраций биохимических маркеров повреждения миокарда и проведен анализ их прогностической значимости. Полученные данные об изменении систолической и диастолической функции левого желудочка позволили выявить признаки наличия диастолической дисфункции левого желудочка и вероятность ее усиления после трансплантации.

Впервые проведена оценка перфузии и сократительной способности миокарда по данным однофотонной эмиссионной томографии синхронизированной с ЭКГ пациента, выявлены изменения этих показателей в период проведения трансплантации и обнаружены изменения сократительной способности миокарда.

Проведенное исследование эффективности применения лекарственной кардиопротективной терапии у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию и трансплантацию по поводу злокачественных лимфом, продемонстрировало неэффективность этой терапии.

Проведенное исследование имеет большой практический интерес, направленный на более тщательную оценку кардиотоксических эффектов, развивающихся у больных злокачественными лимфомами при проведении высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 3 - в журналах перечня ВАК Министерства образования и науки РФ. Материалы

исследования обсуждены на различных российских и международных конференциях и конгрессах, таких как Международная конференция по лимфомам Европейской школы гематологов (Марсель, 2012); Московский Международный форум кардиологов (Москва, 2013); 17-й обучающий курс по трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (Сиракузы, 2013); Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2013); X Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2013); 40-я ежегодная конференция Европейской ассоциации трансплантации костного мозга (Милан, 2014); 18-й обучающий курс по трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (Вена, 2014); Конгресс Европейского Общества Медицинских Онкологов, Мадрид, Испания, 26-10 сентября 2014 г.; XI Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2014); Конгресс «Человек и лекарство 2015» (Москва, 2015); Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2016).

Практическая значимость проведенного исследования

Полученные автором данные указывают на необходимость проведения «холтеровского» мониторирования ЭКГ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда левого желудочка, определения концентраций высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP, ЭХО-кардиографии с прицельной оценкой диастолической функции и тканевой доплерографии у пациентов с признаками сердечно-сосудистых заболеваний, планируемых для проведения высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток. Целесообразно рекомендовать их применение в практической работе как гематологических центров, так и врачей поликлиник при подготовке пациентов к госпитализации в гематологический стационар.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом

Рассматриваемая диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 135 страницах. Структура диссертации соответствует традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 22 рисунками и 32 таблицами. Список литературы содержит 205 источников (41 – русскоязычных и 174 – зарубежных).

Во введении обоснована актуальность и описана степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, реализация результатов работы, апробация и внедрение результатов исследования.

Первая глава включает обзор литературы, в котором подробно описываются значимость проведения лечения с помощью высокодозной химиотерапии и трансплантации периферических стволовых клеточных клеток. Глава включает широкое описание современного представления о механизмах и проявлениях кардиотоксичности. Автором изучены и проанализированы известные достижения и теоретические положения других авторов о токсических эффектах химиотерапии у пациентов больных злокачественными лимфомами. Из обзора литературы становятся ясны цель и задачи диссертационного исследования.

Во второй главе представлено описание клинических материалов, методов и характеристика клинических наблюдений. Приведена подробная характеристика групп больных злокачественными лимфомами, включенных в исследование и перечень проводимых в рамках диссертационной работы исследований. Подробно описан каждый из лабораторных и инструментальных диагностических методов, применяемых в

диссертационной работе. Описаны режимы лечения пациентов с указанием доз получаемых пациентами препаратов.

В третьей главе приведены полученные в результате исследования собственные данные. Представленные результаты не только констатированы, но и подвергнуты анализу. Подробно проанализирована динамика изменений уровней маркеров кардиотоксичности, причем автор анализирует уровень повышения натрийуретического пептида с учетом уровня клиренса креатинина, возраста и пола пациентов. Также анализируются изменения уровня натрийуретического пептида в зависимости от суммарных доз химиопрепаратов, введенных на этапе лечения. На основании подробных данных эхокардиографии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда, синхронизированной с ЭКГ пациента автор отметил различия в механизме повреждения миокарда у категории обследованных пациентов и больных кардиологического профиля. Представлены результаты проведенной кардиопротективной терапии пациентов. Не приведены результаты отдаленного наблюдения пациентов, но это не являлось задачей диссертационной работы.

Заключение изложено на 8 страницах и представлено, как краткое содержание работы, отражающее все этапы работы.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Выводы вытекают из существа работы, сформулированы четко и конкретно.

Диссертация изложена правильным литературным языком, имеет хороший иллюстративный материал. Работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и является целостным и завершенным научным исследованием.

Содержание автореферата

В автореферате диссертации отражены актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы

исследования, основные положения, выносимые на защиту, реализация результатов работы. Описаны структура и объем диссертации. В разделе «Содержание работы» приведены материал и методы и результаты исследования. Автореферат также содержит выводы, практические рекомендации и список работ, опубликованных по теме диссертации. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям к его форме и объему.

В целом, диссертация Колесниковой Дины Сергеевны заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

При чтении диссертации возник ряд вопросов, имеющих дискуссионный характер и не умаляющих достоинств работы:

1. В Вашем исследовании кардиопротекторная терапия проводилась для снижения риска развития кардиотоксических эффектов высокодозной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток с помощью периндоприла и бисопролола в дозировке 2,5 мг в сутки. В то же время Вами показан рост кардиотропных маркеров (тропонин и NT-proBNP), увеличение ЧСС, изменения на ЭКГ в виде изменения зубца Т, появление депрессии/элевации зубца Т на ХМ-ЭКГ на фоне проводимой высокодозной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток. Проводилась ли Вами титрование дозы ИАПФ и бета-блокаторов в зависимости от выраженности этих изменений у каждого конкретного больного и как Вы считаете, является ли титрование дозы кардиопротекторов необходимостью в процессе лечения и почему?
2. Какой патофизиологический механизм кардиотоксичности при проведении высокодозной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток у пациентов со злокачественными лимфомами Вы считаете главным и,

соответственно, препаратами каких классов и механизмов действия наиболее обосновано проводить кардиопротективную терапию?

Заключение.

Таким образом, диссертация Колесниковой Дины Сергеевны «Оценка кардиотоксических эффектов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при злокачественных лимфомах» является законченной научно – квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи – совершенствование подходов к профилактике и лечению проявлений кардиотоксичности высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток у больных злокачественными лимфомами, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Начальник кафедры факультетской терапии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М.Кирова» МО РФ,
доктор медицинских наук, профессор

« 01 » сентяб. 2017 г.



В.В.ТЫРЕНКО

Телефон: 8 (921) 996 23 14

E-mail: vadim_tyrenko@mail.ru

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Юридический адрес:

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева.

E-mail: vmeda-nio@mail.ru

Подпись и контактные данные профессора В.В. Тыренко удостоверяю.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ



А. ТЫМБАЛЕНКО

