

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, заведующего группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Хышовой Виктории Александровны на тему «Эндотелиальная дисфункция и тромботические осложнения у пациентов с системным AL-амилоидозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы исследования

Несмотря на применение новейших схем лечения общая выживаемость (ОВ) пациентов AL-амилоидозом остается крайне низкой. Определяющим фактором прогноза для данных больных является степень выраженности органной дисфункции. Сосуды поражаются при AL-амилоидозе также часто, как и сердце. При этом прогностическая значимость поражения сосудов не определена. Ранее показано, что у больных AL-амилоидозом имеются признаки эндотелиальной дисфункции. Важно отметить, что современные методы диагностики эндотелиальной дисфункции, включающие высокочувствительные биохимические маркеры, расширяют возможности для углубленного изучения функции эндотелия. Подобных исследований у пациентов с AL-амилоидом крайне мало, а данных о динамике изменений показателей в процессе терапии в настоящее время в литературе нет.

В серии исследований показано, что у пациентов AL-амилоидозом наличие тромботических и геморрагических нарушений оказывает значимое негативное влияние на прогноз. Однако, четкого понимания состояния системы гемостаза у больных AL-амилоидом в настоящее время нет. Имеющиеся Международные и Российские клинические рекомендации не отражают необходимость исследования плазменного звена гемостаза и назначения антикоагулянтной терапии. Все показания определены только наличием органной дисфункции (нарушения ритма сердца, нефротический синдром). Проведённая работа показывает большую предрасположенность пациентов с AL-амилоидозом к тромботическим осложнениям и на хорошей доказательной базе расширяет показания для проведения антикоагулянтной терапии.

В связи с вышеуказанным, диссертационная работа Хышовой В.А., посвященная изучению эндотелиальной дисфункции, а также оценке частоты тромботических осложнений и факторов риска их развития является своевременной и актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в Российской Федерации изучены биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с системным AL-амилоидозом и показано нарушение адгезивной и вазомоторной функции эндотелия. Впервые продемонстрирована положительная динамика содержания маркеров эндотелиальной дисфункции при достижении гематологического и органного ответов на терапию. Впервые получены доказательства эндотелиального повреждения в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений и ранней летальности у пациентов с системным AL-амилоидозом.

Впервые доказано преобладание гиперкоагуляционных нарушений системы гемостаза и тромботических осложнений над геморрагическими у пациентов с системным AL-амилоидозом, что обосновывает показания к назначению антитромботических препаратов с профилактической целью. Впервые выявлено, что проявления амилоидной ангиопатии (кожно-слизистый геморрагический синдром, отложение амилоида в сосудистой стенке «легкодоступных» локусов) являются независимыми факторами риска тромботических осложнений. На основании этих данных разработаны критерии для назначения профилактической антитромботической терапии.

Полученные результаты важны врачей-гематологов и врачей других специальностей, которые занимаются лечением пациентов с AL-амилоидозом.

Практическая значимость работы для науки и практики

Полученные результаты показывают, что у пациентов с продвинутой стадией AL-амилоидоза увеличиваются риски развития сердечно-сосудистых осложнений в начале индукционной терапии. Этим больным необходим тщательный мониторинг содержания кардиомаркеров (NT-proBNP и тропонина) в процессе терапии, особенно в течение первых месяцев лечения. При резком увеличении концентрации кардиомаркеров, при достигнутом гематологическом ответе, необходимо временно прекратить лечение, а в последующем изменить режим лечения. Предлагаемые подходы к лечению предположительно позволят снизить раннюю летальность и ориентируют врачей на применение персонализированного подхода к терапии больных AL-амилоидозом.

Показано большая предрасположенность пациентов с AL-амилоидозом к тромбозам. И показана необходимость исследования системы гемостаза, включающее определение

фибриногена и D-димера, всем пациентам с системным AL-амилоидозом. Помимо этого, автором выявлены дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом (кожно-слизистый геморрагический синдром, депозиты амилоида в сосудах при гистологическом исследовании биоптатов доступных локализаций, нефротический синдром с гипоальбуминемией менее 27 г/л) которые рекомендуют к рассмотрению вопрос о необходимости назначения антикоагулянтов с профилактической целью. Представленные данные доступны для широкого применения в практике врача-гематолога, а также могут быть интегрированы в практику врачей кардиологов и нефрологов.

Важным результатом исследования явилось более глубокое понимание патогенеза сосудистой пурпуры. Патогенез геморрагий на коже представляется как тромбирование мелких сосудов, что приводит к их разрыву и геморрагическому пропитыванию кожи. Примечательно, что антикоагулянтная терапия не усугубляла кожно-слизистый геморрагический синдром, а, напротив способствовала регрессу экхимозов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 8 тезисных сообщений. Материалы исследования изложены на российских и международных научных конференциях в виде тезисных сообщений, устных и постерных докладов. Достоверность полученных результатов основана на изучении достаточного объема отечественной и зарубежной литературы, а также применении методологии исследования, многоступенчатого статистического анализа данных.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация построена по классическому плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, клинических данных, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, внедрения результатов исследования, списка используемых сокращений, списка литературы и приложений, изложенных на 125 страницах машинописного текста. Диссертационная работа содержит 18 таблиц, 4 рисунка и 8 приложений. Список литературы включает 7 отечественных и 196 зарубежных источников.

Во введении представлена актуальность темы, логично сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В обзоре литературы описаны современные данные касающиеся AL-амилоидоза, включая основы патогенеза, классификацию, современные подходы к терапии и ее эффективность, а также представлены литературные данные о токсичности

противоопухолевой терапии. Отдельно приведены литературные данные касающиеся нарушений гемостаза у пациентов с AL-амилоидозом, включающие оценку частоты тромботических и геморрагических осложнений и методы их коррекции.

В разделе, посвященной материалам и методам исследования, представлен дизайн диссертационного исследования, схемы проводимой противоопухолевой терапии и показания для проведения антитромботической терапии, а также правила оценки показателей гематологического и клинического ответа. Также описаны методы статистического анализа, использовавшиеся в работе.

В разделе клинических данных подробно описана группа пациентов, включенных в исследование, включая путь пациента от появления первых симптомов до верификации диагноза, результаты индукционной терапии и осложнения, связанные с химиотерапией. Представлены два клинических случая отражающих сложности в лечении пациентов с системным AL-амилоидозом.

В главах, относящихся к результатам исследования, приводятся результаты исследования содержания маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с AL-амилоидозом и в группах контроля и сравнения. Показана динамическая оценка содержания маркеров повреждения эндотелия у больных системным амилоидозом. Отдельно представлена частота тромботических осложнений, лабораторные показатели отражающие гиперкоагуляционные изменения у пациентов с AL-амилоидозом и определены показания для назначения антитромботической терапии.

В разделе обсуждения полученные результаты последовательно сопоставлены с данными литературы. Заключение и выводы, сформулированные автором диссертационной работы, отражают основные результаты выполненной работы, соответствуют цели и поставленным задачам.

Личный вклад автора в проведении исследования

Автор лично принимала участие в постановке цели и задач исследования, самостоятельно выполняла исследование содержания маркеров дисфункции эндотелия методом иммуноферментного анализа, проводила сбор и статистический анализ клинических, патоморфологических и лабораторных данных.

Диссертация отличается четкой структурой изложения, полнотой литературного обзора и высоким уровнем анализа полученных данных. Автор продемонстрировал высокий уровень владения современными методами клинических исследований, а также способность комплексно решать междисциплинарные задачи. Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы коллективами медицинских подразделений гематологического, нефрологического и кардиологического профиля для организации

медицинской помощи пациентам с AL-амилоидозом, а также при продолжении исследовательской работы в этом направлении. Данные полученные в ходе изучения, могут служить основой при разработке практических и методических рекомендаций.

Таким образом, диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, оформлена в соответствии с существующими требованиями к научным квалификационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, стилистически выверена, написана ясным научным языком.

Материалы автореферата изложены в соответствии с общепринятыми требованиями. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет. Работа заслуживает положительной оценки.

В порядке дискуссии хотелось бы мнение диссертанта:

1. В своей работе вы отметили, что у части пациентов на фоне успешного достижения гематологического ответа наблюдалось парадоксальное повышение NT-proBNP. При этом ухудшение функции сердечно-сосудистой системы зарегистрировано лишь у части пациентов (18 из 29). Таким образом, повышение концентрации NT-proBNP может не быть связано напрямую с дилатацией предсердий и перегрузкой объемом, когда кардиомиоциты предсердий начинают секретировать BNP. Проводили ли вы субанализ динамики концентрации NT-proBNP в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, возраста и индекса массы тела, как факторов, влияющих на данный показатель?
2. Как для себя вы объясняете повышение уровня Big endothelin лишь у единичных пациентов (7%), хотя есть другие работы, например, в которой Big endothelin-1 (ET-1) привлекался в качестве важного универсального негативного прогностического маркера при кардиальном AL-амилоидозе.

Заключение

Диссертационная работа Хышовой Виктории Александровны «Эндотелиальная дисфункция и тромботические осложнения у пациентов с системным AL-амилоидозом», выполненная под руководством доктора медицинских наук Рехтиной Ирины Германовны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором приводится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для гематологии.

Диссертационное исследование полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями и дополнениями в редакции от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Хышова Виктория Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови)

Семочкин С.В.

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, к.б.н.

15 января 2026 г.



Жарова Е.П.

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4
Фактический адрес: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3
Тел./факс: +7 (495) 945-80-20, email: mnioi@mail.ru
<https://www.mnioi.nmicr.ru>