

**ФМБА РОССИИ**  
**Федеральное государственное**  
**бюджетное учреждение**  
**«Российский**  
**научно-исследовательский институт**  
**гематологии и трансфузиологии**  
**Федерального медико-биологического**  
**агентства»**  
**(ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)**

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16  
тел./факс (812) 274-56-50 / (812) 717-25-50

e-mail: [RNIIGT@mail.ru](mailto:RNIIGT@mail.ru), [bloodscience@mail.ru](mailto:bloodscience@mail.ru)

ОКПО01966456 ОГРН 1037843051971  
ИНН/КПП 7815025433 / 784201001

15.09.2017 № 01-15/588

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Российский научно-  
исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-  
биологического агентства»  
доктор медицинских наук,  
профессор



А.В. Чечеткин  
2017 г.

## **ОТЗЫВ**

### **ведущей организации**

о научно-практической значимости диссертации Колесниковой Дины Сергеевны на тему: «Оценка кардиотоксических эффектов высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при злокачественных лимфомах», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

**Актуальность исследования.** Диссертационная работа Дины Сергеевны Колесниковой посвящена решению актуальных вопросов совершенствования подходов к ранней оценке и профилактике кардиотоксических осложнений у больных злокачественными лимфомами при проведении высокодозной полихимиотерапии. Выявление пациентов с онкогематологической патологией в последние годы неуклонно увеличивается. Пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст. Основным видом лечения больных злокачественными лимфомами остается химиотерапия. И если за последнее десятилетие благодаря появлению новых

препаратов достигнуты успехи в лечении данной группы пациентов, то проблема кардиотоксичности, обусловленной проведенной химиотерапией, становится более актуальной за счет увеличения продолжительности жизни таких больных. Кардиотоксичность может проявляться отсрочено, после излечения основного заболевания, и значимо снижать качество жизни. В то же время отсутствуют четкие представления о наиболее чувствительном методе, позволяющем оценить вероятность развития кардиотоксических осложнений. Отсутствие достаточного количества исследований по эффективности методов своевременного выявления и профилактики кардиотоксических осложнений диктует необходимость изучения этой патологии и совершенствования путей её ранней диагностики и лечения.

**Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна.** Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующим объемом исследований и использованием современных лабораторных и инструментальных методов. В работе представлены результаты исследования 127 пациентов, которым проводили высокодозную полихимиотерапию и трансплантацию аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток. Методики исследования современны и разнообразны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Результаты работы корректно оформлены, верифицированы при помощи современных методов статистического анализа, что вместе с достаточным объемом материала, позволяет считать полученные результаты и их трактовку убедительными. Достаточный иллюстративный материал (22 рисунка и 32 таблицы) и адекватная статическая обработка доказывают достоверность полученных результатов и точность сделанных выводов.

**Научная новизна.** В диссертационном исследовании Д.С. Колесниковой впервые на основании большого клинического материала проведено комплексное обследование больных злокачественными

лимфомами с целью выявления кардиотоксических эффектов химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток. Проведена оценка изменений маркеров кардиотоксичности ранее используемых у пациентов с онкогематологической патологией. Оценены сократительная способность и перфузия миокарда с помощью синхронизированной с ЭКГ пациента однофотонной эмиссионной томографией миокарда. Установлен процент развития лабораторных признаков повреждения миокарда, при этом характеристики изменений лабораторных маркеров кардиотоксичности свидетельствуют о различии механизмов повреждения миокарда у пациентов, получающих высокодозную терапию по поводу злокачественных лимфом, и пациентов с ишемической болезнью сердца. Продемонстрирована неэффективность применения кардиопротективной терапии.

**Значимость полученных результатов для медицинской науки и клинической практики.** Полученные автором результаты продемонстрировали эффективность ранней диагностики кардиотоксичности после применения химиотерапии. В качестве нового метода исследования кардиотоксичности применена однофотонная эмиссионная томография миокарда, синхронизированная с ЭКГ пациента. Изучены изменения биохимических маркеров кардиотоксичности в различные сроки проведения лечения и определен период времени, в который эти маркеры повышаются наиболее часто. Полученные в ходе диссертационного исследования данные, в значительной мере подтверждают некоронарогенную природу повреждения миокарда в когорте исследованных пациентов.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации.** Результаты работы внедрены в клиническую практику Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, филиалов и поликлиник Центра, включены в учебный процесс и учебно-методические материалы кафедры терапии, кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Предложенные автором диагностические методы выявления

кардиотоксических эффектов высокодозной химиотерапии могут быть использованы в гематологических отделениях и отделениях трансплантации костного мозга в федеральных и муниципальных медицинских учреждениях на всей территории Российской Федерации (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»).

**Оценка содержания диссертации и достоверность результатов исследования.** Диссертация выполнена на 127 листах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 32 таблицами. Список литературы представлен 41 отечественным и 164 зарубежными источниками.

Во введении хорошо представлена актуальность исследования и степень разработанности, сформулированы цель, задачи, научная новизна, методология, методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В первой главе подробно изложено современное представление об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, диагностических методах, клинических проявлениях кардиотоксичности. Из приведенных автором данных литературы следует, что в настоящее время не разработаны методы профилактики и лечения кардиотоксичности, в то время как частота кардиотоксичности существенно возрастает ввиду более частого проведения стандартной и высокодозная химиотерапии.

Во второй главе подробно представлен клинический материал и методы исследования. Дана подробная характеристика групп пациентов, включенных в исследование. Детально описаны лабораторные и инструментальные методы исследования, результаты которых были подвергнуты анализу в диссертационной работе.

В третьей главе автор приводит результаты собственного исследования и обсуждения, полученных результатов. Диссертант представил данные клинических и лабораторных методов исследования, и показал динамику их

изменений в зависимости от различных факторов, таких как возраст и пол. Так же представлены данные инструментальных методов исследования, с помощью которых автору удалось четко показать токсичность различных режимов кондиционирования и эффективность используемой кардиопротективной терапии.

В заключении автор анализирует изложенные результаты исследования, предлагает методы мониторинга сердечной деятельности у пациентов с запланированной высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток. Выводы логично вытекают из материалов диссертации, подтверждаются фактическим материалом и в целом соответствуют поставленным задачам. Основные положения диссертации опубликованы в 18 работах, в том числе 3 в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях (городских, межрегиональных, всероссийских, в том числе с международным участием).

Вопросов и принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Колесниковой Дины Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой, содержащей обоснованное решение актуальной задачи совершенствования подходов к профилактике и лечению кардиотоксичности у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток, что имеет существенное значение для медицины. Она соответствует требованиям, предъявляемым п. 9 Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., с изменениями от 02.08.2016 г. к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, а ее автор, Колесникова Дина Сергеевна, заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России от «05» сентября 2017 г. (протокол № 1/17).

Доктор медицинских наук  
(14.01.21 – гематология и переливание крови)  
ведущий научный сотрудник клинического  
отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий  
кроветворения и трансплантации костного мозга  
ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России



Романенко Николай Александрович

Подпись Романенко Н.А. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

к.б.н.



Тхоржевская З.С.

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Российский научно-исследовательский  
институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»  
191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16  
8 (812) 274-56-50/ (812) 717-25-50  
e-mail: [RNIINT@mail.ru](mailto:RNIINT@mail.ru)