

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Когония Лали Михайловны на диссертационную работу Хагажеевой Мадины Назировны «Персонализированный алгоритм диагностики и выбора тактики лечения анемического синдрома у пациентов, получавших хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы научного исследования

Анемия, ассоциированная раком молочной железы и колоректальным раком, оказывает значительное влияние на качество жизни (QL) пациентов: многие исследования подтверждают статистически значимую связь между анемией и снижением работоспособности, прогрессирующим ухудшением когнитивных функций, развитием симптомов усталости, одышки, анорексии, нарушением концентрации внимания у онкологических пациентов, что может значительно снизить комплаентность к противоопухолевому лечению. Неблагоприятным прогностическим фактором, влияющую на выживаемость и повышающим риски прогрессирования заболевания и общий риск смерти является анемия, ассоциированная раком молочной железы и колоректальным раком. Также стоит отметить статистически значимо связана со снижением эффективности химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии с последующим негативным влиянием на прогноз.

Вопросы точной и своевременной диагностики анемии, ассоциированной раком молочной железы и колоректальным раком, являются актуальной проблемой, решение которой позволит увеличить выживаемость и эффективность противоопухолевой терапии у пациентов. Несмотря на высокую распространённость анемии, ассоциированной раком молочной железы и колоректальным раком, и ее существенное клиническое влияние, на сегодняшний день не существует оптимального алгоритма своевременной диагностики анемии у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Хагажеевой Мадины Назировны, посвящённая персонализированному алгоритму диагностики и выбора тактики лечения анемического синдрома у пациентов, получавших хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака, является весьма актуальной и своевременной.

Научная новизна

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые в мировой науке на основании большого анализа клинического материала, определена корреляция результатов влияния интерлейкина-6, С-реактивного белка, гепсидина-25, ферритина, растворимых рецепторов трансферрина и других маркеров на развитие железодефицитной анемии и функционального дефицита железа определяющих стратегию дальнейшего лечения пациентов.

Впервые в России на основании большого клинического материала представлены возможности прогнозирования анемии и дифференциальной диагностики, позволяющие патогенетическую противоанемическую терапию. Изучено влияние проведения противоанемической терапии, на качество жизни пациента на БРВ и ОВ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Хагажеевой М.Н. выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов Лабораторной диагностики. Достоверность результатов и выводов работы обеспечивается значительным объемом проанализированного материала – всего в исследование включено 133 пациента с диагнозом рак молочной железы и колоректальный рак с гематологической токсичностью на фоне терапии, что является крупным исследованием по меркам мирового опыта изучения данной патологии.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 21 таблицами. Список литературы включает 152 источника, из них 30 отечественных и 122 зарубежных.

Во *введении* автор обосновывает актуальность работы, ее новизну и практическую значимость, формирует цель и задачи, направленные для ее достижения.

Глава I. В обзоре литературы, основанном на данных отечественных и зарубежных исследований, автор предоставляет классификацию анемии и современную информацию относительно железодефицитной анемии и функционального дефицита железа. Рассмотрены возможности диагностики, определения степени и формы анемии благодаря современным методам лабораторной диагностики. Автор отдельно акцентирует внимание на наименее освещенных в литературе, но важных в практической медицине, вопросах лабораторной диагностики, таких как выявление использования растворимых рецепторов трансферрина, гепсидин-25, интерлейкин-6, эритропоэтины на диагностическом этапе обследования, поскольку это является наиболее значимым прогностическим фактором и решающим критерием для выработки лечебной тактики у данной категории пациентов

Глава II. В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором представляются данные о выборке пациентов для исследования, подробно описаны методики проведения лабораторной диагностики. Статистическая обработка данных проводилась использованием программы StatSoft STATISTICA 10. Данный раздел написан на высоком методическом уровне, что позволяет диссертанту корректно анализировать материал и получить достоверные результаты исследования.

Глава III. «Анемический синдром у пациентов, получавших хирургическое лечение неoadъювантную и адъювантную химиотерапию по поводу колоректального рака и рака молочной железы» считается наиболее объемной частью диссертационной работы и разделена на подглавы в соответствии с заявленными задачами исследования: изучение показателей анализа крови на момент начала терапии, изучение показателей крови в динамике в процессе

лечения. Оценка эффективности противоанемической терапии, частота гемотрансфузий и осложнений у пациентов в процессе противоопухолевой терапии. Взаимосвязь уровня провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа с функциональным и абсолютным дефицитом железа.

В работе продемонстрирована связь между повышением уровня гепсидина-25 и риском развития анемии, связанной с функциональным дефицитом железа. Гепсидин-25 снижает уровень железа в крови посредством отрицательной регуляции абсорбции железа в кишечнике и его мобилизации из депо. По данным исследования, уровень интерлейкина-6 ниже $1,99 \pm 1,64$ пг/мл связан с низким риском развития анемии на фоне проведения ХТ.

Изучена частота гемотрансфузий в группе больных с ФДЖ, получающих эритропоэтины, составила 0%, а в группе пациентов без ФДЖ – 60%. У больных с ЖДА также наблюдалось снижение частоты гемотрансфузий при проведении антианемической терапии (0% при отсутствии лечения против 11,1% при переливании эритроцитарной массы). Частота проведения гемотрансфузий в зависимости от проведения противоанемической терапии: достоверно чаще переливание крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение (ОР=9,4; 95%ДИ 1,142-77,46; p=0,037).

Также в работе продемонстрировано проведение адекватной антианемической терапии благоприятно влияет на интенсивность и уплотнённость проводимой противоопухолевой лекарственной терапии. Так частота редукции доз и удлинение интервалов между курсами ХТ достоверно ниже в группе пациентов, получивших антианемическую терапию и составляет порядка 11% и 15% соответственно против 49% и 37% в группе пациентов без терапии в отношении анемии. Более того отмечено сокращение частоты непосредственных побочных эффектов ХТ. Так в группе больных, получивших соответствующую антианемическую терапию, частота тахикардии составила 23%, слабости - 36%, одышки - 16%, головокружения - 18%, шума в ушах - 11%. Те же симптомы у больных, не получивших противоанемическое лечение, зафиксированы со следующей частотой: тахикардия - 49%, слабость - 73%, одышка - 39%, головокружение - 43%, шум в ушах - 30%.

Глава IV. «Прогнозирование развития анемического синдрома у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком, получающим хирургическое лечение неoadъювантную и адъювантную химиотерапию» диссертант предоставила обобщение результатов проведенных исследований. Автор рассматривает варианты практического использования полученных данных, аргументированно обосновывает выявленные различия в группах пациентов с различной степенью формы анемии, опираясь на их лабораторные особенности и данные литературы. Автор разработала алгоритм дифференциальной диагностики раннего прогнозирования формы анемии.

Глава V. «Факторы риска развития венозного тромбоза у пациентов с анемией на фоне противоопухолевой терапии» При многофакторном анализе диссертант отмечает, что только уровень СРБ сохранял достоверное влияние на риск тромбообразования (ОР 1,127; 95%ДИ 1,014-1,252; $p=0,026$).

Таким образом, наиболее значимыми критериями риска развития тромбообразования по данным однофакторного анализа являются возраст, концентрации Д-димера, СРБ, интерлейкина-6, прием препаратов железа внутрь, прием витамина В12, применение белкового питания; многофакторного анализа – уровень СРБ.

Глава VI. «Оценка отдаленных результатов (ОВ и БРВ) у больных колоректальным раком и раком молочной железы, получающих противоопухолевое лечение, в зависимости от проведения противоанемического лечения». Проведение противоанемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с железодефицитной анемией (90,3% и 63,9%, при проведении и отсутствии проведения терапии, соответственно; $p=0,025$), но не с функциональным дефицитом железа (64,0% и 43,6% при проведении и отсутствии проведения терапии, соответственно; $p=0,087$). Наилучший прогноз отмечается у пациентов без анемии, получающих нутритивную поддержку (5-летняя общая выживаемость 94,1%), наихудший – у пациентов с функциональным дефицитом железа, не получающих нутритивную поддержку (5-летняя общая выживаемость 69,6%).

В *заключении* автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и предоставил резюмированное содержание диссертационной работы. Шесть выводов диссертационной работы логически вытекают из изложенного материала и поставленных задач и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Завершают диссертацию практические рекомендации, направленные на улучшение качества дифференциальной диагностики и лечения у пациентов с железодефицитной анемией и функциональным дефицитом железа. Содержание диссертации авторских публикаций совпадает с главными положениями научного исследования. Работа представляется завершенной, все разделы исследований изложены диссертантом в логической последовательности.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам и соответствует положениям и выводам диссертации. По материалам диссертации опубликованы 6 печатных работ, включая 6 статей в журналах, входящих в список рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Автореферат полностью отражает результаты, изложенные в диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Хагажеевой Мадины Назировны на тему «Персонализированный алгоритм диагностики и выбора тактики лечения анемического синдрома у пациентов, получавших хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака» является научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи в повышении качества методов лабораторной диагностики в выявлении и дифференциальной диагностике формы анемии, имеющей важное значение для клинической онкологии. Диссертационная работа соответствует всем

требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре)



Когония Лали Михайловна
11.11.24г.

Подпись д.м.н., профессора Когония Л.М. «Заверяю»

Ученый секретарь

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
Клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Доктор медицинских наук



Берестень Наталья Фёдоровна

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского Адрес: 129110, г. Москва, ул.Щепкина, д.61, стр2
Тел. 8 (495) 684-57-63, e-mail moniki@monikiweb.ru