

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Минздрава России,

академик РАН, профессор, д.м.н.

 О.И. Кит

« 6 » ноября 2024 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

#### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа М.Н. Хагажеевой посвящена актуальным проблемам диагностики, прогнозирования и лечения анемического синдрома у онкологических больных. У 40% больных раком молочной железы и колоректальным раком диагностируется анемия до начала противоопухолевой терапии. К настоящему времени многочисленными фундаментальными и клиническими исследованиями подтверждено неблагоприятное влияние анемического синдрома на результаты терапии онкологических заболеваний. Важную роль в развитии анемии у онкологических больных играют

хирургическое лечение и химиотерапия. Целесообразно проводить лечение в соответствии с патогенетическим вариантом анемического синдрома.

Анемический синдром является результатом сложных патофизиологических и патохимических процессов, центральная роль в которых отводится синтезируемому в печени универсальному гуморальному регулятору метаболизма железа – пептиду гепсидину. Доказано, что гепсидин является отрицательным регулятором захвата железа в тонкой кишке и блокирует железо в макрофагах. Затем повышается уровень ИЛ-6, который активирует экспрессию гепсидина, что приводит к уменьшению абсорбции железа в кишечнике и увеличению его секвестрации в макрофагах. Та же ситуация наблюдается при опухолях: у пациента развивается анемия, повышаются уровни гепсидина, ферритина и ИЛ-6. Это еще раз подтверждает положение о том, что высокий уровень гепсидина подавляет эритропоэз путем истощения запасов железа.

Определение ферритина в клинической практике позволяет улучшить диагностику нарушений метаболизма железа. Однако правильная интерпретация результатов обуславливает необходимость учета ряда факторов, влияющих на уровень ферритина (например, поражения печени, хронических воспалительных процессов), так как ферритин обладает свойствами белка острой фазы воспаления. В настоящее время для объективной оценки метаболизма железа наряду с ферритином, раннего выявления недостатка железа в организме, его функционального дефицита предлагают альтернативный лабораторный тест — определение растворимых рецепторов трансферрина. В отличие от ферритина, sTfR не относится к белкам острой фазы воспаления, а, следовательно, более информативен.

Использование дополнительных маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов для ранней диагностики анемии может позволить улучшить результаты лечения больных раком молочной железы и колоректальным раком, а также качество жизни данной категории больных.

Исходя из вышеизложенного, тема диссертационного исследования Хагажеевой М.Н., несомненно, является актуальной.

### **Связь темы диссертации с планом основных научных работ**

Диссертационная работа М.Н. Хагажеевой непосредственно связана с планом научно-исследовательских работ, выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований НИИ клинической онкологии и НИИ канцерогенеза и утверждена на заседании ученого совета НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по специальности 3.1.6. Онкология и лучевая терапия и посвящена разработке и совершенствованию диагностики, лечения и прогнозу анемического синдрома.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа М.Н. Хагажеевой отличается научной новизной, удовлетворяет запросам фундаментальных направлений науки и практической медицины. Впервые в отечественной науке изучены растворимые рецепторы трансферрина, гепсидина-25, эритропоэтина, ИЛ-6, трансферина, СРБ. Используются современные методы феррокинетики и анализа показателей крови (около 30 параметров), полученного на гематологических анализаторах нового поколения, с целью оценки эффективности противоанемической терапии. Оценены возможности ранней диагностики анемии при раке молочной железы и колоректальном раке с использованием дополнительных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа.

Проведена дифференциальная диагностика анемического синдрома, определена взаимосвязь между изменением уровня интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ), гепсидина-25, других маркеров обмена железа при функциональном или абсолютном дефиците железа. Изучена взаимосвязь между уровнем провоспалительных медиаторов, маркеров обмена железа и эффективностью противоанемической терапии. В группах пациентов с анемическим синдромом проанализировано влияние и необходимость проведения редукции доз и удлинение интервалов, а также частоты гемотрасфузии между группами больных, получавших противоанемическую терапию и без нее.

Проанализированы факторы риска тромбообразования у пациентов получающих противоанемическую терапию на фоне лекарственного противоопухолевого лечения.

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

Полученные М.Н. Хагажеевой результаты, сформулированные выводы, научные положения, практические рекомендации имеют научную и практическую значимость.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, п.2. и п.10 направлений исследований.

Определены факторы, ассоциированные с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Изучена частота гемотрансфузий в группе больных с ФДЖ, получающих эритропоэтины, показатель составил 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). Проанализирована частота проведения гемотрансфузий в зависимости от проведения противоанемической терапии: достоверно чаще переливание крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение ( $OR=9,4$ ; 95%ДИ 1,142-77,46;  $p=0,037$ ).

Также в работе продемонстрировано, что 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.

Результаты научной работы внедрены в практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ



онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с перспективой применения в других специализированных медицинских учреждениях.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Представленные в диссертационной работе выводы и практические рекомендации направлены на повышение диагностики, лечения и определения прогноза заболевания у пациентов с анемическим синдромом. Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей-онкологов специализированных онкологических лечебно-профилактических учреждениях, а также в учебном процессе на кафедрах онкологии в постдипломном образовании с целью совершенствования качества подготовки специалистов.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме, создана база данных, разработан дизайн исследования, проведена статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа характеризуется единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач научного исследования. Диссертация изложена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материала и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций; включает в себя 156 страниц машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицами и 42 рисунками. Во введении обоснованы актуальность работы, степень научной разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая, практическая значимости работы и внедрение результатов, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, публикации по теме диссертации, объем и структура диссертации, личный вклад автора.

В главе «Обзор литературы» изложены современные сведения по направлению исследования, история развития комплексной диагностики и лечение анемического синдрома, в полной мере отражающие состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования. Обзор литературы состоит из 10 разделов, четко структурирован.

В главу «Материалы и методы» включены характеристики пациентов, полное и развернутое описание методов, методик исследования и статистической обработки результатов. Представленная в данном разделе информация, позволяет заключить, что автором использовались современные лабораторные, фундаментальные технологии и высокоинформативные методы обработки научных данных.

Раздел «Результаты исследований» представлен в виде 4 глав, где подробно описаны клинико-лабораторные характеристики анемического синдрома и проведена оценка противоанемической терапии (Глава 3). Детально изучено прогнозирование развития анемического синдрома у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком, получающим хирургическое лечение неoadъювантную и адъювантную химиотерапию (Глава 4). Описана и проанализирована характеристика факторов риска развития венозного тромбоза у пациентов с анемией на фоне противоопухолевой терапии (Глава 5). Оценены отдаленные результаты (ОВ и БРВ) у больных колоректальным раком и раком молочной железы, получающих противоопухолевое лечение, в зависимости от проведения противоанемической терапии. После каждой главы проведено обобщение результатов, которые изложены последовательно.

В главе «Заключение» кратко отражены основные данные исследования по диагностике, лечению и влияние анемического синдрома на качество жизни и эффективность противоопухолевой терапии. Выводы отражают полученные в ходе диссертационной работы результаты. Список литературы включает 152 источника, в том числе, 30 отечественных и 122 зарубежных.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертационным работам. Содержание

автореферата соответствует положениям и выводам диссертации. Результаты исследования М.Н. Хагажеевой обсуждены на российских конференциях, в том числе с международным участием. По материалам диссертации опубликованы 8 печатных работ, из них 6 - научные статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Замечания по диссертации**

Диссертационная работа М.Н. Хагажеевой написана в классическом стиле, материал грамотно систематизирован, результаты собственных исследований хорошо изложены и проиллюстрированы. Результаты исследования свидетельствуют о решении поставленных задач, выводы логичны, практические рекомендации обоснованы. Принципиальных замечаний по содержанию оформлению диссертационной работы нет. Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные положения 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, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по оптимизации диагностики, лечения анемического синдрома у онкологических больных, имеющее важное значение для клинической онкологии. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа М.Н. Хагажеевой соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления

