

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Кароли Нины Анатольевны на диссертационную работу Самойловой Елизаветы Владимировны на тему: «Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия и возможность её медикаментозной коррекции у больных множественной миеломой II A стадии в сочетании с артериальной гипертензией 1 степени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность выполненного исследования

Заболеваемость множественной миеломой (ММ) составляет 10-15% опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Данная патология характерна для людей, средний возраст которых составляет 70 лет. Известно, что более чем у половины пациентов данной возрастной категории имеются сердечно-сосудистые заболевания, в структуре которых ведущее место занимает артериальная гипертензия.

Современные методы ранней диагностики, эффективные терапевтические подходы в онкологии, в том числе онкогематологии, привели к значительному снижению смертности от основного заболевания. Однако увеличение выживаемости и продолжительности жизни онкологических пациентов способствует превалированию проблемы воздействия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему, что привело к появлению и стремительному развитию нового направления в клинической медицине - кардиоонкологии. Отмечено, что токсическое действие химиопрепаратов проявляется не только в снижении глобальной сократительной способности миокарда,

9	№ 1230/02-23-87
листов	15 11 20 23
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

но также опосредовано и васкулотоксическими эффектами. Доказано, что кардиоваскулотоксическим свойством обладают не только «классические» цитостатики, но и современные таргетные лекарственные средства и их комбинации. В последние годы эксперты сосредоточили внимание на этой теме и в 2016 году Европейское общество кардиологов представило Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности с целью оптимизации подходов к диагностике и лечению данной категории больных.

Несмотря на то, что множественная миелома является некурабельным заболеванием, пятилетняя выживаемость пациентов достигла 48,5% вследствие применения таргетной терапии, которая включает в себя ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела и глюкокортикостероиды. В настоящее время наиболее часто применяемым препаратом из группы ингибиторов протеасом является бортезомиб. Данный препарат необратимо ингибирует 20S-субъединицы протеасомы, что сопровождается накоплением патологических белков внутри клеток и нарушением внутриклеточных сигнальных путей. Однако его эффект распространяется не только на миеломные клетки, но и на здоровые клетки организма, в первую очередь на клетки с высокой метаболической активностью, к которым относятся эндотелиоциты и кардиомиоциты. Это приводит к развитию эндотелиальной и миокардиальной дисфункции.

Таким образом, раннее выявление эндотелиальной дисфункции и её своевременная медикаментозная коррекция у больных множественной миеломой в процессе противоопухолевой терапии может способствовать снижению смертности от сердечно-сосудистых событий.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Впервые изучена функция эндотелия у больных множественной миеломой IIА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени

низкого риска с использованием лазерной доплеровской флоуметрии и биохимических показателей в процессе терапии по схеме VCD. В ходе исследования диссертант выявил достоверное повышение эндотелина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста и гомоцистеина, нарушение сосудистого тонуса по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с ММ и гипертонической болезнью. Также автором было показано отсутствие негативного влияния проводимой противоопухолевой терапии на изучаемые параметры. В результате выполненной работы автором доказана эндотелиопротективная функция эналаприла у больных множественной миеломой ПА стадии в сочетании с гипертонической болезнью.

Достоверность результатов работы Е.В. Самойловой подтверждена достаточным объемом выполненного исследования, использованными современными лабораторными и инструментальными методами диагностики и способами статистической обработки материала, полученного в ходе исследования.

На основе полученных результатов автором зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа оценки вероятности прогрессирования эндотелиальной дисфункции с использованием показателей микроциркуляции, биохимических маркеров функционирования эндотелия и их генетических полиморфизмов у больных множественной миеломой» (№ 2023669309 от 13.09.2023 г.), которая способствует применению результатов, полученных в работе Самойловой Е.В., в практическом звене здравоохранения. Также автором получен патент на полезную модель «Электрофоретический чип для определения белковых фракций крови» (RU199624 U1, 10.09.2020), который позволяет оптимизировать диагностику ММ.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Самойловой Е.В., основаны на результатах, полученных при обследовании 89 пациентов, 43 из которых являлись пациентами

с множественной миеломой IIА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, а 46 пациентов - с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска. Также описанные результаты были получены при динамическом наблюдении (до начала противоопухолевой терапии, после 3 и 6 курсов противоопухолевой терапии по схеме VCD) за 43 пациентами с множественной миеломой IIА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, 22 из которых была назначена антигипертензивная терапия после повышения артериального давления, а 21 - продолжали противоопухолевую терапию без добавления к лечению эндотелиопротективного препарата ввиду отсутствия показаний.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Автором диссертационной работы проведена оценка функции эндотелия у больных множественной миеломой IIА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, в результате которой до начала противоопухолевой терапии было выявлено нарушение функции сосудистого эндотелия, проявлявшееся достоверным повышением концентрации гомоцистеина на 366,83 % ($p < 0,001$), эндотелина-1 на 34,9 % ($p < 0,001$) и фактора роста эндотелия сосудов на 528,11 % ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами без множественной миеломы, что сочеталось с развитием гипоперфузии тканей по данным ЛДФ.

Также в результате данной работы были определены прогностические показатели, отражающие нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска в процессе противоопухолевой терапии (генотип AsnAsn полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» и среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции ЛДФ).

В процессе диссертационного исследования Самойловой Е.В. у пациентов с множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска после назначения эналаприла было выявлено снижение концентрации эндотелина-1 на 37,62 % ($p < 0,001$), и повышение среднего арифметического значения показателя микроциркуляции, по данным ЛДФ на 30,15% ($p < 0,001$).

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения с обсуждением, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 42 отечественных и 238 зарубежных источников (из них, правда, 96 источников более 10-летней давности). Работа иллюстрирована 24 таблицами, 18 рисунками и 2 клиническими примерами.

Во введении обозначена актуальность диссертационного исследования, логично сформулированы цель и задачи, отражена научная новизна и практическая значимость, обоснованы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы на основании результатов современных исследований формирует объективное представление о теме диссертационного исследования. Он имеет логичную структуру, которая состоит из описания современных представлений о множественной миеломе и вариантов её лечения, осложнений противоопухолевой терапии и методов их ранней диагностики, а также о способах их медикаментозной коррекции.

Во второй главе представлен дизайн исследования и критерии включения и невключения, подробно описаны обследованные группы, а также описаны методы обследования пациентов, полностью соответствующие цели и задачам диссертационного исследования.

В подглаве 3.1. подробно описываются особенности содержания биохимических маркеров дисфункции эндотелия в крови у пациентов с впервые

установленным диагнозом множественной миеломы в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска до начала противоопухолевой терапии. У данных пациентов была выявлена повышенная концентрация эндотелина-1 в крови (на 34,9 %), а содержание гомоцистеина находилось в пределах нормы. Но в группе пациентов с множественной миеломой его содержание было на 366,83% больше, чем в группе без множественной миеломы. При этом концентрация VEGF-A превышала референсные значения только у больных множественной миеломой.

В подглаве 3.2. перечислены изменения в концентрации биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, которые наблюдаются в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Автор диссертационного исследования наблюдал статистически значимое снижение содержания эндотелина-1, VEGF-A и гомоцистеина в процессе противоопухолевой терапии. Но после назначения эндотелиопротективного препарата снижение происходило более выражено.

В подглаве 3.3. представлены результаты изучения полиморфизмов генов маркеров эндотелиальной дисфункции, на основании которых автор сделал вывод о том, что повышенная концентрация эндотелина-1 в крови у больных множественной миеломой обусловлена минорным вариантом полиморфизма Lys198Asn.

В подглаве 3.4. отражены результаты исследования микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрией у больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии 1 степени низкого риска, которые позволили полагать, что множественная миелома приводит к угнетению функции эндотелия, сопровождающейся приобретением параметрами лазерной доплеровской флоуметрии значений ниже рефе-

ренсных, особенно среднего арифметического значения показателя микроциркуляции. Однако при назначении эндотелиопротективной терапии наблюдалось достоверное повышение и приближение к референсным величинам изучаемых параметров.

Подглава 3.5. посвящена разработке регрессионной модели оценки риска прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с множественной миеломой на фоне противоопухолевой терапии, в результате которой определены прогностические факторы прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

По теме диссертации опубликовано 8 работ, 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 статьи в журналах, рецензируемых Scopus, оформлен 1 патент на полезную модель, 1 программа для ЭВМ.

Данные диссертации используются в практической работе отделений гематологии и химиотерапии № 1 и № 2 Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует существующим требованиям, достаточно полно отражает содержание диссертации, содержит научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список, опубликованных автором публикаций и патентов.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет. Однако, хотелось бы отметить значимое количество технических ошибок при оформлении автореферата и диссертации. Также определенный объем работы посвящен описанию липидного статуса у пациентов с ММ, однако ни в целях, ни в задачах, ни в выводах этих данных нет. Данные замечания не снижают значимости диссертационного исследования.

В порядке дискуссии хотелось задать следующие вопросы диссертанту:

Вопросы и замечания:

1. Как Вы можете объяснить такие разнонаправленные изменения у пациентов с ММ: повышение эндотелина-1 (спастический агент) и снижение тонуса сосудов (выявили при лазерной доплеровской флоуметрии)?

2. Как Вы можете объяснить, что в группе А1 и А2 у Вас получены разные взаимосвязи между ЭТ-1 и средней величиной перфузии М на 1 и 2 визитах (где эналаприл еще не использовался)?

3. Как Вы трактуете столь значимое повышение гомоцистеина у пациентов с ММ (показатель повышен намного больше, чем остальные маркеры эндотелиальной дисфункции) и насколько это диагностически значимо, учитывая, что показатель находился в пределах нормальных значений?

4. В чем практическая значимость предложенной Вами прогностической модели, учитывая, что Вами не выявлено значимого негативного влияния противоопухолевой терапии на показатели эндотелиальной дисфункции?

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Самойловой Елизаветы Владимировны на тему: «Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия и возможность её медикаментозной коррекции у больных множественной миеломой II А стадии в сочетании с артериальной гипертензией I степени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современных внутренних болезней.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Самойловой Елизаветы Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ

от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.09.2022 № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Профессор кафедры госпитальной терапии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д.112,
Телефон: +7 (8452) 27-33-70, **e-mail:** meduniv@sgmu.ru
доктор медицинских наук, профессор
14.01.04 - Внутренние болезни

Кароли Нина Анатольевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112,

e-mail: meduniv@sgmu.ru, телефон: +7(845-2)-27-33-70.

Подпись доктора медицинских наук профессора Кароли Н.А. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Дипатова Татьяна Евгеньевна

« 6 » 11 2023 г.



В ответствии с протоколом от 15.11.2023 Кароли