

ОТЗЫВ

официального оппонента первого заместителя директора института терапии, профессора кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогалика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Боровковой Натальи Юрьевны по диссертации 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 I степени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность выполненного исследования

Множественная миелома является некурабельным заболеванием, основная цель терапии которого – это увеличение показателя пятилетней выживаемости пациентов. Известно, что причинами 15-20 % летальных исходов в данной группе пациентов являются сердечно-сосудистые события. Доказано, что в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний лежит дисфункция эндотелия. У пациентов с множественной миеломой формируется целая группа факторов, способствующих развитию данного состояния. В связи с тем, что средний возраст манифестации множественной миеломы составляет 70 лет, у таких пациентов часто имеются признаки сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Также следует отметить, что препараты, входящие в схемы противоопухолевого лечения, воздействуют не только на патологические плазмоциты, но и на здоровые клетки организма, в том числе на эндотелиоциты. Безусловно, на состояние эндотелия влияет сам онкологический процесс, так как множественная миелома сопровождается гипервязкостью крови, гиперкальциемией и анемией.

Таким образом, принимая во внимание то, что у пациентов с множественной миеломой имеются дополнительные факторы риска развития

8	№ 1230/02-23-86
листов	15 11 20 23
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	

сердечно-сосудистой патологии, а также Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. N 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», направленный на достижение целей в борьбе с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, актуальность диссертационной работы Самойловой Е.В. не вызывает сомнений.

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 (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Автором диссертационной работы выявлена взаимосвязь функционального состояния микроциркуляции, определяемого лазерной доплеровской флоуметрией с лабораторными показателями, характеризующими функцию эндотелия (эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, гомоцистеин) и их генетическими полиморфизмами. Самойловой Е.В. доказана эндотелиопротективная функция эналаприла у больных множественной миеломой IIА стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как диссертантом выполнено достаточное количество как лабораторных, так и инструментальных исследований, соответствующих современным диагностическим методам. А для анализа полученных данных использовались современные способы статистической обработки.

На основании комплексного анализа показателей функции эндотелия и микроциркуляции, определяемых методом лазерной доплеровской флоуметрии, диссертантом усовершенствованы подходы к диагностике и определению прогностических критериев развития сердечно-сосудистых

осложнений при лечении пациентов с множественной миеломой. Подтверждением этого является зарегистрированная Самойловой Е.В. 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). Также автором зарегистрирован патент на полезную модель «Электрофоретический чип для определения белковых фракций крови» (RU199624 U1, 10.09.2020), который позволяет оптимизировать диагностический подход к определению ответа на противоопухолевую терапию у больных множественной миеломой.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, основаны на обследовании 43 пациентов с множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска до начала противоопухолевой терапии и обследовании 46 пациентов с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска. Результаты исследований в обеих группах затем сравнивались между собой. Диссертантом также представлены данные, полученные при динамическом обследовании 43 пациентов с множественной миеломой II A стадии в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска после 3 и 6 курсов противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), рандомизированные на основании повышения артериального давления.

Достаточный объём проведенных исследований, грамотная интерпретация результатов позволили автору диссертационной работы сформулировать выводы, полностью соответствующие поставленным

задачам. Статистический анализ подтверждает достоверность полученных результатов.

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

У пациентов с множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска до начала противоопухолевой терапии диссертантом было выявлено нарушение функции сосудистого эндотелия, которое сопровождалось развитием гипоперфузии тканей, по данным лазерной доплеровской флоуметрии. В диссертационной работе были выявлены прогностические показатели, отражающие нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска в процессе противоопухолевой терапии такие, как генотип $AsnAsn$ полиморфизма «Lys198Asn ЭТ-1 rs5370» и среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции лазерной доплеровской флоуметрии. А также выяснилось, что применение эналаприла в процессе противоопухолевой терапии приводит к снижению концентрации биомаркеров эндотелиальной дисфункции.

На основании этого автором предложено строго контролировать артериальное давление у пациентов с множественной миеломой, получающих терапию по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) после каждого цикла противоопухолевой терапии для своевременного назначения антигипертензивной терапии в виде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также включить в алгоритм обследования больных множественной миеломой, которым показана противоопухолевая терапия по схеме VCD, метод лазерной доплеровской флоуметрии, как доступный и легко воспроизводимый способ оценки функциональной активности эндотелия сосудов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена по традиционному принципу и включает в себя введение, обзор литературы, 2 главы собственных исследований, заключение и обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель, включающий 42 отечественных и 238 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 18 рисунками и 2 клиническими примерами.

Глава введение содержит актуальность темы диссертационного исследования, в ней сформулированы цель и задачи, изложена научная новизна и практическая значимость, обоснованы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы описаны результаты исследований, касающихся темы диссертационной работы. Он правильно структурирован, состоит из описания современных представлений о множественной миеломе и новых схем противомиеломной терапии, её осложнений и методов их ранней диагностики и медикаментозной коррекции.

Вторая глава представлена дизайном исследования, в нее включены критерии включения и невключения, а также дана подробная характеристика обследованных групп. В указанной главе представлено полное описание методов обследования пациентов, которые соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

В подглаве 3.1. описываются показатели содержания биохимических маркеров дисфункции эндотелия в крови у пациентов с впервые выявленным диагнозом множественной миеломы в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска до начала химиотерапии, у которых концентрация эндотелина-1 и гомоцистеина была выше, чем у пациентов без множественной миеломы. При этом концентрация VEGF-A превышала границы референсных значений только у больных множественной миеломой.

В подглаве 3.2. описываются изменения содержания биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска под действием стандартной противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Данные изменения заключались в статистически значимом снижении концентрации эндотелина-1, VEGF-A и гомоцистеина в процессе противоопухолевой терапии, которое происходило более выражено после назначения пациентам эналаприла.

В подглаве 3.3. изложены результаты изучения полиморфизмов генов маркеров эндотелиальной дисфункции, из которых следует то, что более высокая концентрация эндотелина-1 в крови у больных множественной миеломой обусловлена генотипом AsnAsn полиморфизма Lys198Asn.

В подглаве 3.4. представлены данные, полученные в результате изучения микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии у больных множественной миеломой в сочетании с гипертонической болезнью I стадии I степени низкого риска. На основании полученных данных автор пришел к выводу о том, что множественная миелома приводит к подавлению функции эндотелия, которое сопровождается снижением значений параметров лазерной доплеровской флоуметрии, особенно среднего арифметического значения показателя микроциркуляции.

Подглава 3.5. посвящена построению регрессионной модели оценки риска прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с множественной миеломой в процессе противоопухолевой терапии.

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 и 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.

Вопросы и замечания:

1. Повышалось ли артериальное давление в течение первых 3 курсов противоопухолевой терапии, и назначали ли Вы антигипертензивную терапию в этом случае?
2. Нужно ли назначать антигипертензивную терапию пациентам с гипертонической болезнью I стадии?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

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

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 A стадии в сочетании с артериальной гипертензией I степени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является завершенной 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

первый заместитель директора института терапии,
профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им.
В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Приволжский
исследовательский медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (научная специальность 14.01.04 –
Внутренние болезни),

доктор медицинских наук, доцент  Боровкова Наталья Юрьевна

Подпись д.м.н. доцента Н.Ю. Боровковой заверяю:

Проректор по научной работе,
к.м.н., доцент



Е.Д. Божкова

« 31 » октября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1. Тел. +7-831-422-12-50. E-mail: rector@pimunn.ru; Адрес официального сайта организации: <https://pimunn.ru>.

С одобрением организаторов 15.11.2023 