

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Поспеловой Татьяны Ивановны
по диссертации Гиматдиновой Гелии Рифкатовны
на тему: «Особенности нарушения сократительной способности и метаболической активности миокарда у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность выполненного исследования

Современная полихимиотерапия доказала возможность достижения длительных клинико-гематологических ремиссий при многих вариантах гемобластозов, однако дальнейшее улучшение результатов лечения лимитируется переносимостью противоопухолевых препаратов, так как порог их токсических и лечебных доз невелик. Указанное относится и к группе неходжкинских злокачественных лимфом. Несмотря на разнообразные терапевтические возможности, в ходе лечения развивается немало нежелательных явлений, ассоциированных с применением противоопухолевых лекарственных соединений. Одним из наиболее распространённых неблагоприятных событий считается сердечно-сосудистая токсичность. Ее проявления во многом зависят от анамнеза и коморбидности больного, режима и дозы лекарственных соединений, а также способа их введения. Одномоментное применение нескольких методов лечения (к примеру, сочетание лучевой и лекарственной терапии) усиливают негативный кардиотоксический эффект.

В настоящее время уже установлены критерии проявления сердечно-сосудистой дисфункции, которая ассоциирована с использованием отдельных

8	№	1220/02-23-43
ЛИСТОВ	13	08 20 24
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства		

химиотерапевтических агентов. Регламентирующие документы уделяют особое внимание изменению фракции выброса левого желудочка и лабораторным маркерам повреждения миокарда. Однако, согласно данным мировой медицинской литературы, существует ряд работ, которые подтверждают отсутствие статистической значимости заявленных маркеров. Авторы таких исследований рекомендуют расширить поиск оптимальных универсальных предикторов сердечно-сосудистой токсичности у пациентов онкологического профиля.

В этой связи особый интерес представляет анализ метаболической активности кардиомиоцитов. Такая возможность представляется специалистам при применении визуализирующего метода ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой. Метод служит хорошим дополнением в вопросах комплексного изучения сердечно-сосудистой системы у больных с лимфомами в целом.

Диссертационное исследование Гиматдиновой Гелии Рифкатовны посвящено совершенствованию диагностики кардиоваскулярной токсичности с помощью применения комплексной диагностики и последующего подбора универсальной комбинации предиктивных биомаркеров у пациентов с индолентными вариантами неходжкинских лимфом, и с этих позиций, является, безусловно, чрезвычайно актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна диссертационного исследования подтверждается применением комплексного обследования сердечно-сосудистой системы у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами в ходе противоопухолевого лечения с целью поиска наиболее чувствительных маркеров кардиоваскулярной токсичности.

Диссертантом впервые комплексно у пациентов с индолентным вариантом неходжкинских злокачественных лимфом оценено нарушение сократительной способности миокарда; определено изменение биомаркеров повреждения

сердечно-сосудистой системы (высокочувствительного тропонина Т, миоглобина, креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы-MB, NT-proBNP, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы); выявлено увеличение метаболической активности кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой и маркерами углеводного обмена (гликированным гемоглобином, инсулином, глюкозой).

Результаты, полученные в ходе исследования, доложены диссертантом на всероссийских конференциях и конгрессах, в том числе, с международным участием. На основании полученных данных по теме диссертационного исследования автором опубликовано 17 печатных работ, включая статьи в журналах, входящих в перечень Scopus, а также зарегистрировано 4 модели для электронно-вычислительных машин.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе, подтверждена широким анализом отечественных и зарубежных работ по теме исследования, достаточным объемом выполненного исследования (количеством включенных пациентов и широтой их обследования), а также способами статистической обработки материала, полученного в ходе исследования.

В работе применялись методы описательной статистики, сравнительный анализ, методы доказательной медицины с оценкой клинически значимого результата и метод логистической регрессии с построением математической модели.

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

В ходе анализа изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с индолентными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом, которым проводилась противоопухолевая иммунохимиотерапия по программе R-CHOP, в рамках кардиоваскулярной токсичности выявлены: статистически значимое снижение значения продольной систолической деформации левого желудочка, достоверный прирост уровня NT-proBNP, HbA1 и инсулина, а также радиофармакологической поглощающей способности кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. На основании полученных автором результатов исследования сформулирован ряд выводов, отражающих минимальный лабораторно-инструментальный ряд «вмешательств», а также их временной интервал проведения у больных на курсовом лечении. Составленные диссертантом рекомендации можно использовать в лечебно-диагностических учреждениях, которые оказывают помощь пациентам со злокачественными новообразованиями, включая индолентные неходжкинские лимфомы.

Оценка содержания диссертации

Диссертационное исследование построено по классическому образцу; состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и библиографического указателя. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 224 литературных источника, в том числе 51 отечественных и 173 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 7 рисунками. Цель и задачи исследования формулируются конкретно и логично. Далее обосновывается научная новизна и практическая значимость исследования, формулируются основные положения, выносимые на защиту.

Анализ мировой медицинской литературы позволил автору объективно сформулировать представление о неходжкинских злокачественных лимфомах, а также сердечно-сосудистой токсичности в разделе «обзор литературы». Литература хорошо проработана и актуальна, представлена современными литературными источниками. Анализ данных литературы свидетельствует о хорошем знании диссертантом изучаемой тематики и позволил автору убедительно продемонстрировать недостаточную изученность темы исследования и доказать целесообразность комплексного применения методов исследования, определяющих дисфункцию миокарда.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, детально описана характеристика больных, распределенных на группы и подгруппы; охарактеризованы критерии включения/исключения; представлен дизайн исследования. Является исчерпывающим описание примененных лабораторно-инструментальных методов и методов статистической обработки материала.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, сравнение которых с общемировыми данными происходит в разделе «обсуждение».

В результате проведенного исследования автор логично доказывает, что пациенты с индолентными НХЛ в дебюте терапии уже имеют ряд факторов возникновения кардиоваскулярной токсичности, сопоставимых с общепринятыми по сердечно-сосудистому риску (шкала Score), таких как мужской пол, факт табакокурения, что, при проведении полихимиотерапии может способствовать более быстрому наступлению нарушения функции миокарда.

Сделан акцент на факт, что статистически значимые предикторы возникновения сердечно-сосудистых нежелательных событий, ассоциированные с применением лекарственных соединений, чаще встречались в группе больных с более углубленным изучением кардиоваскулярной системы (такие как глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка и NT-proBNP). Это позволяет констатировать, что расширение диагностической

панели, используемой в настоящем исследовании, включающей наиболее чувствительные методы инструментальной диагностики контрактильных нарушений миокарда, такие как ЭхоКГ, дополненная методикой «Speckle8tracking», способствовало увеличению частоты верификации КВТ. Указанное позволяет выявлять изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в группе онкогематологических больных еще на этапе субклинических проявлений, что будет способствовать своевременному началу проведения кардиопротективной терапии.

Украшением работы являются клинические примеры, убедительно доказывающие значимость полученных автором работы результатов.

Далее диссертантом сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего исследования.

Следует подчеркнуть, что результаты, полученные в настоящем исследовании уже используются в практической работе врачей гематологов отделений гематологии и химиотерапии ФГБОУ ВО Клиники «СамГМУ» МЗ РФ, а также в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, что подчеркивает актуальность и своевременность проведенного исследования.

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.

Принципиальных замечаний по работе нет. В качестве дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

1. Какой перечень дообследований, на основании полученных в ходе работы результатов, Вы рекомендуете проводить пациентам с

индолентными вариантами неходжкинских лимфом на амбулаторном этапе для подсчета риска возникновения кардиоваскулярной токсичности?

2. В перспективах дальнейшей разработки темы исследования Вы рекомендуете изучать генетические маркеры, имеющие прогностическое значение при кардиоваскулярной токсичности. Какие маркеры Вы имеете в виду?
3. Какую кардиопротективную терапию Вы можете предложить пациентам с неходжкинскими злокачественными лимфомами с кардиоваскулярной токсичностью после химиотерапии на основании полученных Вами результатов исследования?

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

Диссертационная работа Гиматдиновой Гелии Рифкатовны на тему: «Особенности нарушения сократительной способности и метаболической активности миокарда у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами в процессе противоопухолевой иммунохимиотерапии», 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, нацеленной на подбор наиболее чувствительных предикторов нарушения сократительной способности и метаболической активности миокарда у целевой группы больных.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Гиматдиновой Гелии Рифкатовны, выполненная под руководством д.м.н., профессора И.Л. Давыдкина, 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 26.10.23 г. №1786), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

проректор по научной работе, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональный переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ, Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор (14.01.21 – гематология и переливание крови, 14.00.05 – внутренние болезни).



Татьяна Ивановна Пospelова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7 (383) 222-32-04, e-mail: rector@ngmu.ru.

Дата 08.08.2024

Подпись доктора медицинских наук Пospelовой Т.И. заверяю.



С.И. Пospelова
08.08.24
