ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, первого заместителя директора Института Терапии, заведующего кафедрой терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Боровковой Натальи Юрьевны по диссертации Чибашовой Анжелики Владимировны на тему: «Клинико-диагностическое значение нарушений функции эндотелия и сократительной способности миокарда у больных острым миелобластным лейкозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

7 № 1230/02-23-118
27 11 2025
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
тел./

1. Актуальность выполненного исследования

Применение антрациклиновых препаратов в химиотерапевтическом лечении острых миелоидных лейкозов позволяет достичь ремиссии более чем у 60% пациентов и увеличить выживаемость больных. Тем не менее, применение данного вида лечения сопровождается развитием значительного количества побочных эффектов, до трети из которых приходится на возникновение сердечно-сосудистой токсичности. Частыми формами антрациклин-индуцированной кардиоваскулярной токсичности (КВТ) являются субклиническая дисфункция миокарда и симптоматическая КВТ. При этом выявление субклинического нарушения функции миокарда зачастую приводит к приостановке лечения и, соответственно, увеличению риска рецидивирования основного заболевания. Симптоматическая же КВТ проявляется клиникой сердечной недостаточности, в большинстве случаев резистентна к проводимому кардиопротективному лечению и может приводить к гибели до 50% пациентов.

В связи с этим особенно важным представляется как можно более раннее выявление нарушения функции миокарда у больных острым миелобластным лейкозом с целью своевременного назначения кардиопротективного лечения. Стандартом диагностики кардиоваскулярных осложнений химиотерапевтического лечения является определение фракции

выброса левого желудочка. Однако согласно литературным данным значимое изменение данного показателя наблюдается при появлении клинических симптомов сердечной недостаточности и порой, даже при назначении кардиопротективной терапии, восстановление функции миокарда уже не представляется возможным.

Также стоит отметить, что в основе возникновения и прогрессирования кардиальных патологий лежит повреждение функции эндотелия. Таким образом, оптимизация диагностики кардиоваскулярной токсичности, направленная на поиск диагностических методов, выявляющих наиболее ранние и значимые изменения функции миокарда и эндотелия, представляет собой важную задачу для клиницистов.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Достоверность результатов, полученных в процессе диссертационной работы подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, репрезентативностью выборки, адекватно составленными целями и задачами исследования, корректно составленным дизайном исследования, использованием современных методов обследования пациентов, соответствующих нозологии, применением информативных методов математического анализа данных. Диссертационная работа прошла экспертизу корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских методов диагностики в Научно-образовательном центре доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

В процессе диссертационного исследования автором была изучена вазорегулирующая функция эндотелия у больных острым миелобластным лейкозом, находящихся в процессе химиотерапевтического лечения антрациклиновыми препаратами. Так, у пациентов с кардиоваскулярной токсичностью относительно пациентов группы сравнения было выявлено

увеличение уровней биомаркеров повреждения эндотелия (асимметричного диметиларгинина на 63,2%, p_{v3}=0,01; эндотелина-1 на 33,1%, p_{v3}=0,002) и снижение показателя микроциркуляции по данным лазерной допплеровской флуометрии (на 25% на втором визите, p_{v2}<0,001; на 24,8% на третьем визите, p_{v3}<0,001). Автором установлена взаимосвязь функционального состояния эндотелия с эхокардиографическими параметрами и кардиальными биомаркерами. Так, показатель микроциркуляции отрицательно коррелировал со значениями Т-тропонина и (r=-0,695, p <0,001) и положительно с результатами фракции выброса левого желудочка (r=0,601, p=0,001) и абсолютным значением GLS ЛЖ (r=0,588, p=0,001). На основании комплексной оценки с использованием лазерной допплеровской флуометрии, эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации миокарда, биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и сердечных биомаркеров определены наиболее значимые предикторы возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов целевой группы.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации обоснованы достаточным объемом и репрезентативностью выборки обследованных пациентов, составлением корректного дизайна исследования, а также применением современных методов обследования пациентов и математического анализа результатов. Для статистической оценки данных применялись методы описательной статистики и корреляционного анализа. Для прогнозирования вероятности развития кардиоваскулярных осложнений использовалась многовариантная модель пропорциональных рисков Кокса.

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

Автором диссертационного исследования проведена оценка динамики состояния сердечно-сосудистой системы у больных острым миелобластным лейкозом с помощью анализа структурно-функциональных изменений миокарда на основании данных эхокардиографии, дополненной методикой speckle-tracking, изменения уровней кардиальных биомаркеров, параметров микроциркуляции, полученных с помощью лазерной допплеровской флуометрии, и показателей повреждения эндотелия. Полученные результаты можно использовать в лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных или стационарных условиях пациентам онкогематологического профиля.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического указателя. Диссертация изложена на 193 страницах машинописного текста, содержит 208 литературных источников, в том числе 32 отечественных и 176 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками. Во введении логично и корректно сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна диссертационный работы, охарактеризованы положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре представлены современные представления о способах диагностики и лечения острых миелоидных лейкозов. Описаны патофизиологические механизмы реализации токсического воздействия антрациклиновых препаратов на миокард и эндотелий сосудов, приведены критерии диагностики и оценки риска, а также охарактеризованы способы выявления кардиоваскулярной токсичности. При написании обзора литературы автором были использованы актуальные отечественные и зарубежные источники литературы. Стоит отметить, что в данной главе

автором подчеркивается необходимость поиска способов как можно более раннего выявления сердечно-сосудистой токсичности.

Во второй главе приводится описание дизайна исследования, распределения пациентов на группы, характеристика исследуемой группы и группы сравнения, критериев включения / невключения / исключения. Также в данном разделе охарактеризованы методы клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов и способов статистического анализа полученных данных.

Третья глава посвящена описанию результатов, полученных автором в ходе исследования. Описываются изменения структуры и функции миокарда и эндотелия у пациентов, зарегистрированные в ходе наблюдения. Приведены данные анализа корреляционной взаимосвязи между параметрами лабораторного и инструментального обследования. Автором выявлен ряд статистически значимых корреляционных взаимосвязей между данными эхокардиографического исследования, значениями кардиальных биомаркеров и показателями лазерной допплеровской флуометрии. Также в процессе математического анализы автором был выявлен ряд параметров, позволяющих спрогнозировать развитие кардиоваскулярной токсичности у пациентов в процессе химиотерапии. Согласно исследованию, такими параметрами являются относительное снижение глобальной продольной деформации левого желудочка, индекс объема левого предсердия и уровень Т-тропонина. Приведенные в конце главы клинические случаи подчеркивают необходимость мониторинга данных параметров в ходе проведения лечения антрациклиновыми препаратами.

В четвертой главе приводится обсуждение полученных результатов, а также их сравнение с данными мировой литературы. Выводы, сформулированные диссертантом, логичны и истекают из данных, полученных в ходе исследования. На основании анализа результатов автором даны практические рекомендации для внедрения в работу лечебных учреждений.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, отражены в 8 опубликованных работах, 3 из которых - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ и 1 статья в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus. Автором зарегистрированы следующие объекты интеллектуальной собственности: 2 программы для ЭВМ и база данных. Результаты диссертационной работы внедрены в учебную работу кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» Минздрава России.

6. 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 работ автора и зарегистрированных объектов интеллектуальной собственности.

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

1. Как влияют результаты полихимиотерапии на тактику лечения больных с острым миелобластным лейкозом при выявлении кардиотоксичности в фазе индукции?
2. Какова доступность в определении микроциркуляторных нарушений в практическом здравоохранении?

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

Таким образом, диссертационная работа Чибашовой Анжелики Владимировны на тему: «Клинико-диагностическое значение нарушений функции эндотелия и сократительной способности миокарда у больных острым миелобластным лейкозом», 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 современной медицины – оптимизации своевременного и раннего выявления нарушения функции эндотелия и сократительной способности миокарда левого желудочка у больных острым миелобластным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Чибашовой Анжелики 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 25.01.2024 г. № 62), 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 т ерапии,
заведующий кафедрой терапии и
общей врачебной практики
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, дом 10/1,
8 (831) 422-12-50,
e-mail: kanc@pimunn.net
доктор медицинских наук
14.01.04. Внутренние болезни,
профессор Боровкова Наталья Юрьевна

«18» ноября 2025 год

Подпись д.м.н., профессора Боровковой Натальи Юрьевны заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета, к.б.н., доцент Сорокина Юлия Андреевна

С оригиналом ознакомлена 27.11.2025