ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кароли Нины Анатольевны 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

Актуальность выполненного исследования

Применение современных методов ранней диагностики и верификации опухолевых заболеваний приводит к ежегодному увеличению числа диагностируемых опухолевых заболеваний. Благодаря активному внедрению в клиническую практику новых способов лечения (таргетная терапия, иммунотерапия) также отмечается увеличение выживаемости пациентов. Тем не менее, согласно статистическим данным до трети пациентов погибает от неонкологических причин и сопутствующих осложнений противоопухолевой терапии. Возможными осложнениями лечения могут являться инфекционные заболевания, декомпенсация течения сопутствующих заболеваний или прямое токсическое действие препаратов на различные системы и органы, например, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность. Особое место в ряду неонкологических причин заболеваемости и смертности пациентов занимает кардиоваскулярная токсичность, индуцируемая применением ряда лекарственных средств (антрациклины, трастузумаб, ингибиторы тирозинкиназ), лучевой терапии, иммунотерапии.

Антрациклин-индуцированная кардиоваскулярная токсичность развивается в среднем у 30% пациентов, являясь при этом дозозависимой. Кроме того,

7 листов № 1230/02-23-119
27 11 2025
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

риск развития данного осложнения увеличивается при наличии таких факторов риска, как демографические (женский пол, возраст более 65 лет), имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность), факторов риска кардиоваскулярных патологий (ожирение, сахарный диабет). Таким образом, пациенты с острым миелобластным лейкозом, которым планируется проведение химиотерапевтического лечения антрациклин-содержащими схемами, находятся в группе высокого и очень высокого риска развития кардиоваскулярной токсичности, что требует более тщательного мониторинга состояния сердечной-сосудистой системы как до, так и во время проведения противоопухолевой терапии.

Диссертационное исследование Чибашовой Анжелики Владимировны посвящено проблеме оптимизации раннего выявления нарушения функции эндотелия и сократительной способности миокарда левого желудочка у больных острым миелобластным лейкозом в процессе химиотерапевтического лечения, что, несомненно, способствует повышению выживаемости онкогематологических пациентов.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые установлена взаимосвязь функционального состояния микроциркуляторного русла, оцениваемого с помощью лазерной допплеровской флоуметрии и определения уровня маркеров эндотелиальной функции, с эхокардиографическими параметрами и кардиальными биомаркерами. Также впервые на основании комплексной оценки с использованием лазерной допплеровской флоуметрии, эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации миокарда, биохимических маркеров повреждения эндотелия и сердечных биомаркеров определены наиболее значимые прогностические маркеры развития кардиоваскулярной (в том числе субклинической) токсичности больных острым миелобластным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение.

Научная новизна диссертационной работы подтверждается зарегистрированными объектами интеллектуальной собственности и публикациями в рецензируемых журналах. На основании полученных результатов автором получены свидетельства о регистрации базы данных «Клинико-диагностическое значение нарушений функции эндотелия и сократительной способности миокарда у больных острым миелобластным лейкозом» и 2 программ для ЭВМ: «Программа оценки вероятности развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов с острым миелоидным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами на основании лабораторно-инструментальных показателей, «Программа оценки риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии с применением антрациклиновых препаратов у пациентов с острым миелоидным лейкозом согласно результатам инструментального обследования».

Материалы диссертационного исследования представлены на Всероссийской научно- практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (Самара, 2022, 2023, 2024), 13-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы».

Достоверность полученных в ходе диссертационного исследования результатов подтверждена репрезентативностью выборки обследованных пациентов, корректным дизайном исследования, применением современных высокоинформативных методов обследования пациентов и статического анализа данных.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы основаны на клиническом и лабораторно-инструментальном обследовании 110 пациентов с впервые выявленным острым миелобластным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами.

Больные были распределены на группы в зависимости от значений относительного снижения глобальной продольной деформации левого желудочка. Исследуемую группу (n=28) составили пациенты с относительным снижением GLS более 15%, что является критерием диагностики субклинической кардиоваскулярной токсичности. В группу сравнения (n=82) были включены пациенты, относительное снижение GLS у которых не превышало 15%. По окончании исследования с помощью математического анализа были выявлены статистически значимые прогностические критерии развития сердечно-сосудистых осложнений, развивающихся у пациентов с острыми лейкозами, получающих противоопухолевое лечение антрациклин-содержащими схемами.

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

В ходе исследования состояния сердечно-сосудистой системы у больных острым миелобластным лейкозом автором были выявлены следующие изменения: нарушение систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, заключавшееся в снижении фракции выброса левого желудочка на 14,1% ($p<0,001$), глобальной продольной деформации миокарда на 27% ($p<0,001$) и увеличении индекса объема левого предсердия на 18% ($p=0,009$), а также прирост уровней кардиальных биомаркеров Т-тропонина (235,8%, $p<0,001$) и NT-proBNP (310,2%, $p<0,001$). Эндотелиальная дисфункция определялась на основании обнаружения увеличения концентрации показателей повреждения эндотелия (асимметричного диметиларгинина на 200,7%, $p<0,001$; эндотелина-1 на 226,4%, $p<0,001$), а также снижения показателей лазерной допплеровской флуометрии: параметра микроциркуляции на 17,4% ($p<0,001$) и амплитуды эндотелиальных вазомоций на 30,8% ($p<0,001$). Полученные автором результаты можно использовать в образовательном процессе терапевтических кафедр, а также лечебных учреждений, занимающихся оказанием медицинской помощь больных со злокачественными новообразованиями системы крови.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по классическому образцу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 32 отечественных и 176 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками.

В введении подробно описана актуальность темы диссертационного исследования, корректно сформулированы цель и задачи, обоснована практическая значимость работы. Обзор литературы всеобъемлюще раскрывает проблематику заявленной темы: рассмотрены современное представление о острых миелоидных лейкозах, приведены данные о патогенезе, классификации и способах диагностики кардиоваскулярной токсичности, ассоциированной с применением антрациклиновых препаратов. Глава «Материалы и методы исследования» посвящена характеристике дизайна исследования, критериев включения / невключения / исключения, описано распределение пациентов на группы, способы лабораторного и инструментального исследования функции миокарда и эндотелия. В третьей главе представлены результаты проведенного обследования, статистический и корреляционный анализ данных, поиск возможных прогностических критериев развития кардиоваскулярной токсичности, приведены клинические примеры, подтверждающие значимость выбранной темы и методов обследования. Четвертая глава содержит интерпретацию полученных результатов, а также их сравнение с данными отечественной и зарубежной литературы.

По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 3 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ и 1 статья в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus. Диссертантом оформлены свидетельства о регистрации 2 программ для ЭВМ и базы данных. Полученные данные диссертационного исследования внедрены в образовательную работу кафедры госпитальной терапии с курсами

гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» 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 работ, опубликованных автором, и объектов интеллектуальной собственности.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Чем обусловлены критерии исключения из исследования пациентов после визита 1 (например, пневмонии, рефрактерные формы лейкоза, кардиоваскулярные осложнения)?
2. Большей части пациентов и первой, и второй групп проводилась кардиопротективная терапия. Была ли она сопоставима у пациентов? И, с Вашей точки зрения, в чем была причина ее неэффективности у пациентов первой группы, включая тех, у кого развились сердечно-сосудистые осложнения?
3. По индексу риска кардиоваскулярной токсичности пациенты обеих групп не отличались между собой. Проводили ли Вы сопоставление предлагаемой Вами модели и риска кардиоваскулярной токсичности с точки зрения их информативности?

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 – выявление наиболее значимых предикторов нарушения функции эндотелия и сократительной способности миокарда левого желудочка у больных острым миелобластным лейкозом, получающих химиотерапевтическое лечение антрациклиновыми препаратами.

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

Профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор (научная специальность
3.1.18. Внутренние болезни) Кароли Нина Анатольевна
07.11.2025

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 Липатова Татьяна Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)
Адрес: 410012, Россия, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. Тел.: +7 (8452) 49-33-03. Сайт: https://sgmu.ru/
Электронная почта: meduniv@sgmu.ru

С отзывом ознакомлена 27.11.2025