

## Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии № 1 научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Васюка Юрия Александровича на диссертационную работу Каримова Рамзулло Рахимовича на тему «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования являются ведущими причинами смертности взрослого населения. Современные методы противоопухолевой терапии существенно увеличили продолжительность жизни и количество пациентов в стойкой ремиссии. Однако успехи в лечении онкологических заболеваний сопровождаются не только повышением выживаемости страдающих ими пациентов, но и ростом отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных кардиоваскулотоксичностью у больных, перенесших химио- таргетную и/или лучевую терапию.

Данная проблема особенно актуальна у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Лечение лимфом включает полихимиотерапию с использованием кардиотоксических препаратов, в частности антрациклинов, вызывающих как острую, так и отсроченную кардиотоксичность. Современные исследования показывают, что поражение миокарда часто сопровождается эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием сосудистой стенки.

Приоритетом кардиоонкологии остаётся раннее выявление субклинических изменений сосудов, что позволяет своевременно проводить профилактическую кардиопротективную терапию и улучшать долгосрочный

прогноз. Согласно рекомендациям ESC 2022 года определены критерии бессимптомной и клинически манифестной сосудистой токсичности, однако шкалы риска и алгоритмы мониторинга пациентов, получающих антрациклины, не включают лабораторно-инструментальные маркеры сосудистой токсичности, что отражает недостаточную разработанность данного направления.

Профилактика кардиоваскулотоксичности рекомендована пациентам с высоким и очень высоким ее риском, тогда как пациентам с низким и промежуточным риском первичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений не проводится, хотя и у них возможно субклиническое поражение сосудов. Это подчёркивает актуальность разработки методов ранней диагностики, первичной профилактики и поиска прогностических маркеров для персонализированной стратификации риска, а также оптимизации мониторинга онкологических пациентов.

Таким образом, изучение влияния антрациклин-содержащей химиотерапии на сосудистое ремоделирование у пациентов с лимфомами с учётом исходного кардиоваскулотоксического риска является важной проблемой, актуальность которой не вызывает сомнений.

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

Диссертация отличается высоким уровнем научной обоснованности. В данной работе использован продуманный дизайн исследования, разработаны чёткие критерии формирования групп, выбраны современные клинико-инструментальные и лабораторные методы, обеспечивающие точность и воспроизводимость полученных результатов. Исследование выполнено как открытое проспективное когортное, включающее две группы пациентов, стратифицированных по исходному кардиоваскулотоксическому риску с использованием валидированной шкалы HFA-ICOS, что позволило корректно сопоставлять динамику сосудистых изменений.

Высокая достоверность результатов достигнута благодаря применению комплекса современных методов оценки сосудистого русла: пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия позволили изучить магистральные артерии, артериолы и микроциркуляторное русло. Лабораторный блок (определение эндотелина-1, sVCAM-1, VEGF) выполнен с использованием стандартизированных иммуноферментных методик. Статистический анализ проведён с применением соответствующих задачам исследования критериев и ROC-анализа, что обеспечило надёжность и прогностическую значимость полученных моделей.

Выводы диссертации базируются на фактическом материале и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации убедительно обоснованы результатами исследования и ориентированы на совершенствование клинического ведения пациентов с лимфомами. Протокол исследования описан детально, а согласованность с современными данными, опубликованными в литературе, подтверждает внешнюю валидность результатов.

### **Достоверность полученных результатов и новизна исследования**

Достоверность результатов исследования обеспечена корректным дизайном, применением современных валидированных методов диагностики, соблюдением принципов доказательной медицины и адекватной статистической обработкой полученных данных.

Научная новизна работы Каримова Р.Р. заключается в расширении представлений о механизмах сосудистой токсичности антрациклинами у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, включая комплексное исследование структурно-функциональных параметров сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла с учётом исходного кардиоваскулотоксического риска по шкале HFA-ICOS. Полученные данные отразили наличие эндотелиальной дисфункции и признаков сосудистого ремоделирования ещё до начала химиотерапии, при этом выраженность

изменений была достоверно выше в группе высокого и очень высокого риска. Важным научным элементом новизны исследования являются результаты, демонстрирующие, что максимальное прогрессирование сосудистого ремоделирования после 3–4 курсов антрациклин-содержащей полихимиотерапии наблюдается у пациентов с исходно низким и промежуточным риском, что позволяет выявлять латентную уязвимость этой группы. Это было обусловлено отсутствием у них превентивной кардиопротективной терапии и более высокой кумулятивной дозой антрациклинов. Впервые установлена прямая дозозависимая корреляция между кумулятивной дозой антрациклинов и уровнем эндотелина-1, а также обратная связь с параметрами эндотелий-зависимой вазодилатации и плотностью функционирующих капилляров. Научно значимым также является обоснование прогностической ценности эндотелина-1 как раннего маркера субклинической васкулотоксичности: пороговое значение  $\geq 4,98$  пг/мл позволяет с высокой чувствительностью (76,5%) и специфичностью (77,8%) прогнозировать прогрессирование дисфункции эндотелия на всех уровнях сосудистой системы у пациентов с низким и промежуточным риском.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Научная значимость исследования заключается в углублении представлений о патогенезе антрациклин-индуцированной васкулотоксичности, подтверждая системный характер сосудистого повреждения от магистральных артерий до микроциркуляторного русла. Впервые показано, что максимальное прогрессирование сосудистого ремоделирования наблюдается у пациентов с исходно низким и промежуточным риском, а эндотелин-1 выступает чувствительным и специфичным маркером субклинической васкулотоксичности, с выявленной корреляцией с кумулятивной дозой антрациклинов и показателями сосудистой функции.

Практическая значимость исследования заключается в разработке комплексной методики неинвазивной оценки сосудистого русла с применением пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии, а также в обосновании порогового значения эндотелина-1 ( $\geq 4,98$  пг/мл) для прогнозирования прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Полученные данные могут служить основанием для пересмотра подходов к первичной профилактике и расширения показаний к превентивной кардиопротективной терапии у данной категории пациентов.

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты внедрены в практическую деятельность гематологического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Направления исследований (пункты паспорта специальности): № 5, № 13, № 17, № 18.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования опубликовано 12 научных работ, отражающих основные положения диссертации, включая 2 статьи в рецензируемых журналах из перечня Сеченовского Университета / ВАК, 1 статью в издании, индексируемом в Scopus, 1 иную статью по теме диссертации и 8 публикаций в материалах международных и всероссийских научно-практических конференций, в том числе 2-х зарубежных.

Представление ключевых положений исследования состоялось на XX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 16-18 октября 2023 г.), XII Евразийском конгрессе

кардиологов (онлайн, 15-16 мая 2024 г.), European Society of Cardiology Heart Failure Congress 2024 (Portugal, Lisbon, 11-14 May 2024), Российском национальном конгрессе кардиологов 2024 (г. Санкт-Петербург, 26-28 сентября 2024 г.) и XXI Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 28-30 октября 2024 г.).

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах, построена по традиционному плану и включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 166 источников и приложение. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 31 таблицей.

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены его научная новизна и практическая значимость.

Первая глава содержит обзор литературы по проблеме кардиоваскулотоксичности антрациклинов, патогенезу сосудистых нарушений, методам их диагностики и профилактики. Обзор написан на высоком теоретическом уровне, отражает глубокое понимание проблемы.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, критерии отбора, клиническая характеристика групп, методы инструментальной (фотоплетизмография, видеокапилляроскопия) и лабораторной диагностики, а также методы статистической обработки полученных данных, что обеспечивает воспроизводимость работы.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований: сравнительный и динамический анализ показателей в группах с разным исходным риском, корреляционный и регрессионный анализ, ROC-анализ с определением пороговых значений эндотелина-1. Результаты наглядно иллюстрированы и завершаются клиническим примером.

Четвертая глава содержит обсуждение полученных результатов: данные сопоставлены с отечественными и зарубежными исследованиями, проанализированы возможные механизмы выявленных закономерностей.

Автор аргументированно объясняет различия между группами особенностями исходного статуса пациентов, наличием кардиопротективной терапии и кумулятивной дозой антрациклинов.

В заключении обобщены основные итоги работы, подведена логическая основа для формулирования выводов. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из существа исследования и соответствуют поставленным задачам.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования, его основные положения и выводы. По структуре и оформлению автореферат соответствует требованиям, установленным Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

К несомненным достоинствам диссертации Каримова Р.Р. следует отнести её высокую актуальность и своевременность. Работа выполнена на стыке кардиологии и онкологии и посвящена решению важной практической задачи – снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Принципиальным достоинством исследования является методологическая выдержанность: чёткие критерии включения и невключения, формирование групп на основе валидированной шкалы NFA-ICOS обеспечили корректность межгрупповых сопоставлений и высокую достоверность выводов. Заслуживает высокой оценки комплексный подход к оценке сосудистого русла с многоуровневым анализом магистральных артерий, резистивных сосудов и микроциркуляторного звена с

использованием современных неинвазивных методов в сочетании с лабораторными маркерами дисфункции эндотелия.

Практическая значимость работы проявляется в разработке диагностических инструментов для раннего выявления субклинических сосудистых нарушений и прогнозирования их прогрессирования. Определение порогового уровня эндотелина-1 с установленной чувствительностью и специфичностью имеет непосредственное значение для клинической практики. Работа написана научным языком, логично структурирована, таблицы и рисунки информативны, клинический пример наглядно иллюстрирует применение разработанных подходов.

Принципиальных замечаний, способных повлиять на общую положительную оценку, нет. Среди ограничений можно отметить: ограниченный объём выборки (50 пациентов), который не позволяет полностью экстраполировать результаты на всю популяцию больных лимфомами, и относительно короткий период наблюдения (3-4 курса полихимиотерапии), достаточный для выявления ранней васкулотоксичности, но не для оценки её отдаленных последствий. Более масштабные и длительные исследования могли бы подтвердить устойчивость выявленных закономерностей и уточнить клиническую значимость субклинических изменений.

В процессе изучения диссертационной работы существенных вопросов не возникло.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Каримова Рамзулло Рахимовича на тему «Влияние химиотерапии на ремоделирование сосудов у пациентов с впервые выявленными лимфомами и разным кардиоваскулотоксическим риском» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – выявление закономерностей

сосудистого ремоделирования и ранних маркеров васкулотоксичности у пациентов с лимфомами на фоне антрациклин-содержащей полихимиотерапии для совершенствования стратификации риска и оптимизации первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, имеющей существенное значение для кардиологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Каримов Рамзулло Рахимович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.20. Кардиология.

### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №1  
научно-образовательного института  
клинической медицины им. Н. А. Семашко  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология),  
профессор Ю.А. Васюк

Дата

 - 17.02.2026

Подпись доктора медицинских наук, профессора Васюка Ю.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский  
университет медицины» Минздрава России  
доктор медицинских наук





П.И. Раснер