

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессора, заведующего кафедрой кардиологии Академии постдипломного образования, руководителя кардиологического центра ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» Дундуа Давида Петровича 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

Настоящее исследование относится к активно развивающейся междисциплинарной области медицины – кардиоонкологии, ориентированной на профилактику, раннюю диагностику и мониторинг сердечно-сосудистых нарушений, ассоциированных с противоопухолевой терапией. В кардиоонкологии особое внимание уделяется лечению ранних и отдалённых кардиоваскулярных осложнений, а также оптимизации противоопухолевых стратегий с учётом их кардиотоксичности. Несмотря на достижения последних десятилетий, заболеваемость злокачественными новообразованиями, включая лимфопролиферативные заболевания, остаётся высокой. Программы полихимиотерапии и лучевой терапии улучшили показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов, но интенсификация лечения сопровождается ростом частоты кардиоваскулотоксических осложнений.

Антрациклиновые антибиотики являются ключевым компонентом большинства протоколов лечения лимфопролиферативных заболеваний. Их эффективность сочетается с доказанным дозозависимым токсическим влиянием на сердечно-сосудистую систему. Если поражение миокарда изучено достаточно подробно, то изменения сосудистой стенки,

микроциркуляторного русла и эндотелиальной функции остаются недостаточно исследованными.

Согласно Европейским рекомендациям 2022 года, перед началом химиотерапии с потенциальной кардиотоксичностью необходимо оценивать сердечно-сосудистый риск (рекомендация класса IB). Однако существующие шкалы, включая шкалу оценки сердечно-сосудистого риска для антрациклинов, не учитывают состояние сосудистой стенки, что снижает точность прогнозирования. Медикаментозная кардиопротективная терапия (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, статины) рекомендована пациентам с высоким и очень высоким риском (доказательность IIaB), тогда как больным с низким и промежуточным риском её применение не показано из-за недостатка доказательной базы.

Литературный анализ выявил недостаток исследований васкулотоксичности при онкогематологических заболеваниях, особенно лимфопролиферативных, что обосновывает актуальность работы. Комплексное исследование влияния антрациклиновой полихимиотерапии на сосудистое ремоделирование с использованием современных методов позволит глубже понять механизмы васкулотоксичности, выявить ранние предикторы осложнений и обосновать превентивные подходы для улучшения прогноза пациентов.

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

Основные научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы и базируются на тщательном анализе клинического материала. На этапе скрининга обследовано 95 пациентов с лимфомами, из которых в соответствии с критериями включения и исключения в исследование были включены 50 больных, стратифицированных по исходному кардиоваскулярному риску на две сопоставимые группы: 25 пациентов с низким/промежуточным риском и 25 — с высоким/очень высоким риском.

Всем пациентам проводилась антрациклин-содержащая полихимиотерапия, а комплексное обследование выполнялось до начала лечения и после 3–4 курсов терапии.

Оценка включала лабораторные методы с определением биомаркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, VEGF, sVCAM-1), а также современные инструментальные методики — пальцевую фотоплетизмографию и компьютерную видеокапилляроскопию околоногтевого ложа и кожи пальца. Такой методический подход позволил всесторонне оценить структурно-функциональное состояние сосудистого русла, включая микроциркуляторное звено.

Выводы диссертации логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленной цели и задачам. Применение современных методов статистической обработки, включая корреляционный и ROC-анализ, подтверждает достоверность данных. Практические рекомендации автора клинически значимы и могут способствовать оптимизации ведения пациентов с лимфомами, получающих антрациклин-содержащие схемы полихимиотерапии.

Достоверность полученных результатов и новизна исследования

Надёжность полученных данных обеспечена достаточным объёмом выборки, проспективным дизайном, продолжительностью наблюдения и применением адекватных методов статистической обработки. Научная новизна работы заключается в проведении комплексной интегрированной оценки сосудистого ремоделирования, включая микроциркуляторное русло, у пациентов с впервые диагностированными лимфомами, стратифицированными по исходному кардиоваскулярному риску и получающими антрациклин-содержащую химиотерапию.

Впервые показано, что признаки эндотелиальной дисфункции присутствуют у всех пациентов ещё до начала терапии, при этом у больных с высоким и очень высоким риском нарушения сосудистого тонуса и микроциркуляции выражены более заметно. После 3–4 циклов антрациклин-

содержащей терапии наблюдаются статистически значимые негативные изменения сосудистых параметров – усиливается эндотелиальная дисфункция и возрастает артериальная жёсткость, особенно у пациентов с исходно низким и промежуточным риском, что связано с отсутствием кардиопротективной терапии и более высокой кумулятивной дозой.

Особую научную ценность представляет выявление эндотелина-1 как информативного биомаркера прогрессирующей эндотелиальной дисфункции. Установлена прямая корреляционная связь между кумулятивной дозой антрациклинов и динамикой лабораторных и инструментальных показателей, а пороговое значение эндотелина-1 $\geq 4,98$ пг/мл демонстрирует высокую чувствительность (75–76,5%) и специфичность (75–77,8%) для прогнозирования прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для углубления знаний о патофизиологических механизмах воздействия антрациклин-содержащих режимов химиотерапии на процессы сосудистого ремоделирования у пациентов с впервые выявленными лимфомами. Работа значительно расширяет представления о механизмах васкулотоксичности и демонстрирует важность комплексной оценки состояния сосудистого русла.

Полученные данные могут служить основой для разработки дополнительных критериев стратификации исходного риска кардиоваскулотоксичности, а также для раннего выявления субклинических признаков сосудистого поражения. Это создаёт предпосылки для обоснованного определения объёма, характера и персонализации превентивной кардиологической помощи.

Особую практическую ценность представляет использование комплексного мониторинга сосудистой функции с применением пальцевой фотоплетизмографии, компьютерной видеокапилляроскопии и лабораторного контроля уровня эндотелина-1. Установлено, что исходный уровень

эндотелина-1 может выступать предиктором развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с низким и промежуточным кардиоваскулярным риском, что имеет прямое значение для совершенствования профилактических стратегий.

Результаты диссертационного исследования используются в клинической практике 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 статья в издании, индексируемом в Scopus, 1 иная статья по теме диссертации и 8 публикаций в материалах международных и всероссийских конференций, в том числе 2 зарубежных.

Представление ключевых положений исследования состоялось на следующих всероссийских и международных конференциях: XX Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 16-18 октября 2023 г.), XII Евразийский конгресс кардиологов (онлайн, 15-16 мая 2024 г.), European Society of Cardiology Heart Failure Congress 2024 (Portugal, Lisbon, 11-14 May 2024), Российский национальный конгресс кардиологов 2024 (г. Санкт-Петербург, 26-28 сентября 2024 г.) и XXI Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 28-30 октября 2024 г.).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 158 страницах, построена классически: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиография включает 166 источников (41 отечественный, 125 зарубежных), иллюстративный материал представлен 20 рисунками и 31 таблицей.

Во введении обоснована актуальность: рост выживаемости при лимфомах сопровождается увеличением сердечно-сосудистых осложнений, при этом васкулотоксичность и её маркеры остаются вне существующих шкал риска. Чётко сформулированы цель и пять задач. Обзор литературы (глава 1) демонстрирует глубокое знание автором патогенеза антрациклинового повреждения сосудистой стенки, роли дисфункции эндотелия и современных методов её оценки; продемонстрирована недостаточная изученность параметров сосудистого русла у данной категории пациентов.

В главе 2 детально представлен дизайн открытого проспективного когортного исследования. Исследование характеризуется обоснованными критериями отбора, достаточным и статистически рассчитанным объёмом выборки (50 пациентов), а также адекватной стратификацией пациентов на группы согласно шкале HFA-ICOS. Особого внимания заслуживает методологический блок: помимо стандартных методов, применены пальцевая фотоплетизмография («Ангиоскан-01») и компьютерная видеокапилляроскопия («Капилляроскан-1») с функциональными пробами, а также определение ET-1, sVCAM-1 и VEGF методом ИФА. Статистическая обработка современна и адекватна задачам.

Глава 3 содержит основные результаты. Ключевое достижение – доказательство того, что исходная дисфункция эндотелия присутствует у всех больных лимфомами, однако после 3-4 курсов полихимиотерапии именно в группе низкого/промежуточного риска (не получавшей кардиопротекции) происходит статистически значимое ухудшение всех сосудистых параметров:

рост индекса жёсткости на 12,6%, снижение сдвига фаз на 26,7%, индекса окклюзии на 11,8%, уменьшение плотности капилляров. В группе высокого риска на фоне приёма иАПФ, бета-блокаторов и статинов динамика минимальна. Среди биомаркеров только ET-1 продемонстрировал значимый прирост (с 5,39 до 7,19 пг/мл, $p=0,003$). Впервые количественно установлена дозозависимость: увеличение кумулятивной дозы антрациклинов на 1 мг ведёт к снижению сдвига фаз на 0,02 мс и росту ET-1 на 0,025 пг/мл. ROC-анализ позволил определить пороговый уровень ET-1 $\geq 4,98$ пг/мл как предиктор прогрессирования дисфункции эндотелия (чувствительность 76,5%, специфичность 75%). Клинический пример наглядно иллюстрирует выявленные закономерности.

В обсуждении (глава 4) автор сопоставляет собственные данные с литературными, аргументированно объясняет противоречия и подчёркивает научную новизну. Выводы полностью соответствуют задачам, практические рекомендации конкретны и реализуемы.

Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации отражают значимость применения полученных автором результатов исследования и логично вытекают из полученных в диссертационной работе данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и выводы, изложенные в диссертационной работе Каримова Р.Р. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Каримова Р.Р. обладает высокой научной и практической ценностью. Работа отличается актуальностью и новизной, проводя комплексную оценку всех уровней сосудистого русла – магистральных артерий, артериол и капилляров – у пациентов с лимфомами,

стратифицированных по исходному кардиоваскулотоксическому риску. Методологический подход обоснован: строгие критерии включения обеспечили формирование репрезентативной выборки, распределение по группам по шкале HFA-ICOS выполнено корректно, а сочетание современных неинвазивных инструментальных методов с определением лабораторных биомаркеров позволило всесторонне охарактеризовать патологический процесс и подтвердить результаты корреляционным и регрессионным анализом.

Практическая значимость работы заключается в установлении порогового уровня эндотелина-1 ($\geq 4,98$ пг/мл) как предиктора прогрессирования эндотелиальной дисфункции и обосновании необходимости пересмотра подходов к первичной профилактике у пациентов с низким кардиоваскулотоксическим риском. Достоверность выводов обеспечена современными статистическими методами, включая корреляционный, регрессионный и ROC-анализ.

Среди ограничений следует отметить относительно короткий период наблюдения (3-4 курса полихимиотерапии, около 3 месяцев), небольшой объём выборки (по 25 человек в группе), что ограничивает возможности подгруппового анализа и устойчивость регрессионных моделей, а также однократное определение биомаркеров, что не позволяет детально оценить временные закономерности васкулотоксичности.

В ходе 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 научной задачи – совершенствования ранней

диагностики и прогнозирования васкулотоксичности у пациентов с лимфомами путем комплексной оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла и определения прогностической значимости биомаркеров дисфункции эндотелия на фоне антрациклин-содержащей полихимиотерапии, 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 кардиологии
Академии постдипломного образования,
руководитель кардиологического центра
Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Федеральный научно-клинический
центр специализированных видов медицинской
помощи и медицинских технологий Федерального
медико-биологического агентства России»,
доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология),
профессор

 Д.П. Дундуа

Дата 18.02.2026

Подпись доктора медицинских наук, профессора Дундуа Д.П. заверяю

Специалист по кадрам
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России





Т.С. Шведова