

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора **Хадзеговой Аллы Блаловны** на диссертационную работу Прус Юлии Андреевны на тему: «Влияние химиотерапии и лучевой терапии у больных с раком молочной железы, раком легкого или лимфогранулематозом на сократительную функцию и перфузию миокарда левого желудочка» по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования. За последнее десятилетие, благодаря применению различных химиотерапевтических препаратов, лучевой терапии и хирургических методов лечения, был достигнут значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний. Помимо угрозы рецидива рака, пациенты сегодня сталкиваются со многими проблемами, связанными с долгосрочными побочными эффектами противоопухолевой терапии, включая сердечно-сосудистые осложнения, которые потенциально могут стать большим препятствием в их борьбе с раком.

В настоящее время антрациклины остаются ключевым элементом терапии многих солидных опухолей и злокачественных заболеваний системы крови. Однако их использование связано с развитием сердечной недостаточности. Современные алгоритмы выявления ранних стадий кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, далеки от оптимальных. Кардиотоксичность, как правило, диагностируется по данным ЭХО-КГ и обычно определяется как снижение ФВЛЖ на 10% и больше, что является признаком необратимого повреждения миокарда и существенно снижает возможность для вмешательств или модификации планов лечения. Следовательно, исследование изменений миокарда на субклеточном уровне может обеспечить раннее и точное определение кардиотоксичности, вызванной лекарственными средствами. Методы ядерной визуализации,

зарекомендовавшие себя в выявлении наиболее ранних повреждений миокарда, имеют очевидные перспективы в этом направлении.

Один из основных механизмов токсического действия антрациклинов на миокард связан с окислительным стрессом и прямым повреждением митохондрий кардиомиоцитов. Основным радиофармпрепарат, используемый в ядерной кардиологии – ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ) – накапливается в кардиомиоцитах в соответствии с мембранным потенциалом, и около 90% его миокардиальной активности аккумулируется в митохондриях. Эта особенность кинетики МИБИ обуславливает возможность его использования не только для оценки перфузии и жизнеспособности миокарда при ишемических состояниях, но и для оценки прямого токсического повреждения митохондрий кардиомиоцитов и другой некоронарогенной патологии. К сожалению, в настоящее время число исследований, посвященных оценке клеточной перфузии миокарда с целью выявления признаков кардиотоксичности у онкологических пациентов, находящихся на ЛТ или получающих полихимиотерапию (ПХТ), невелико. Известно, что на фоне ПХТ возникают диффузные (неочаговые) нарушения перфузии миокарда ЛЖ и увеличивается скорость вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из кардиомиоцитов, что расценивается как признак обратимого повреждения миокарда. В связи с этим диссертационная работа Прус Юлии Андреевны, посвященная влиянию химиотерапии и лучевой терапии у больных с онкологическими заболеваниями на сократительную функцию и перфузию миокарда левого желудочка, является актуальной и своевременной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций. Автором проанализирован достаточный объем материала, что позволяет судить о достоверности полученных результатов. Изучаемые методы исследования отвечают современному уровню лучевой диагностики. Полученный материал обработан с применением стандартных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

Все положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко аргументированы и достоверны. Фактические материалы, приведенные в диссертации, полностью соответствуют первичной документации: записям в амбулаторных историях болезни, регистрационных журналах и протоколах исследований, хранящихся в ФГБУ НМИЦ кардиологии и на рабочих станциях отдела радионуклидной диагностики.

Степень научной новизны результатов, представленной соискателем. В диссертации впервые изучено влияние химиотерапии и ЛТ на перфузию миокарда ЛЖ при помощи анализа количественных параметров неравномерности перфузии миокарда. Показана высокая диагностическая ценность метода С-ОЭКТ миокарда в диагностике кардиотоксичности. Продемонстрирована высокая ценность кардиопротективной тактики в замедлении прогрессирования антрациклин-индуцированной кардиотоксичности и сердечной недостаточности.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные Прус Ю.А., внедрены в практику отделов проблем атеросклероза и радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ НМИЦ кардиологии. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы к использованию в отделениях кардиологического и онкологического профиля, педагогической деятельности клиник и учреждениях высшего профессионального образования.

Сведения о полноте публикаций. Основные положения диссертации изложены в 6 печатных работах: 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, и 3 тезиса в зарубежных изданиях. Результаты, представленные в диссертации Прус Ю.А., широко обсуждены на научных конференциях.

Личный вклад соискателя. Автором лично проведен аналитический обзор литературы, разработан дизайн исследования, выполнен сбор

материала, статистическая обработка и интерпретация полученных данных, апробация результатов исследования, а также подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях по материалам работы.

Структура и содержание диссертационной работы. Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа содержит 25 таблиц и 20 рисунков. Список литературы включает 272 публикации отечественных и зарубежных авторов. Цель диссертационного исследования определена ясно, задачи сформулированы конкретно и полностью соответствуют цели исследования. Содержание диссертации Прус Ю.А. на тему: «Влияние химиотерапии и лучевой терапии у больных с раком молочной железы, раком легкого или лимфогранулематозом на сократительную функцию и перфузию миокарда левого желудочка», полностью соответствует специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Глава 1 «Обзор литературы» включает пять подглав. В первой части соискатель освещает современное состояние проблемы в контексте эпидемиологических данных о заболеваемости и смертности от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне проведения полихимиотерапии, указывая на необходимость их наиболее ранней диагностики с целью снижения частоты осложнений и летальности. Далее приводится определение понятия, классификация и факторы риска кардиотоксичности. Во второй части обзора автор раскрывает патофизиологические аспекты кардиотоксичности противоопухолевых препаратов, особое значение уделяется антрациклиновым антибиотикам, как одним из самых кардиотоксичных препаратов, включенных в различные схемы ПХТ. В диссертации приводится сравнительный анализ возможностей таких современных методов инструментальной диагностики, как

электрокардиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, а также методов радионуклидной диагностики. Также соискатель демонстрирует необходимость оценки сердечных биомаркеров для раннего выявления кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии, таких как тропонины и натрийуретические пептиды. Отдельная часть обзора посвящена роли медикаментозной терапии в предупреждении развития кардиотоксичности и сердечной недостаточности. Приводятся литературные данные, доказывающие высокую эффективность дексразоксана в профилактике антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

В заключении обзора литературы автор подводит обоснование необходимости проведения собственного исследования, посвященного ранней диагностике кардиотоксичности. Глава написана на высоком научном уровне, содержит достаточное количество ссылок, логически выстроена и демонстрирует достаточно полное изучение изучаемой темы.

В главе 2 «Материалы и методы» дана детальная характеристика включенных в исследование групп пациентов. Подробно изложены основные принципы проведения лабораторно-инструментальной диагностики, детально описан метод С-ОЭКТ миокарда. Приведены формулы расчета количественных параметров неравномерности перфузии миокарда, а также дана характеристика всем объемным и скоростным параметрам.

В главе 3 изложены результаты исследования, глава состоит из 4 подглав. Первая часть посвящена сравнительной оценке двух групп пациентов, направленных на ПХТ. В результате исследования было выявлено, что группа пациентов, ранее получавших ПХТ, имеет тенденцию к большей неравномерности перфузии миокарда по данным С-ОЭКТ. Автором выявлено, что на фоне ПХТ значимо нарушается как систолическая, так и диастолическая функция ЛЖ. Также проведение ПХС с антрациклинами сопровождается достоверным нарушением неравномерности перфузии миокарда ЛЖ. Соискателем в работе продемонстрирована высокая эффективность кардиопротективной тактике ведения пациентов,

заклучавшаяся в смене схемы ПХТ и назначения β -блокаторов и иАПФ, в предупреждении прогрессирования сердечной недостаточности.

В последней части главы проведена оценка влияния лучевой терапии на состояние миокарда левого желудочка. По результатам проведенного исследования нарушения сократительной функции и перфузии миокарда в раннем периоде наблюдения не регистрировались.

В главе 4 «Обсуждение полученных результатов», соискатель анализирует собственные результаты, сопоставляет их с результатами зарубежных исследований, что свидетельствует о глубоком осмыслении автором изученной проблемы. Глава написана на высоком научном уровне. Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Ознакомление с диссертацией оставляет впечатление о соискателе, как о грамотном исследователе, способном правильно обрабатывать и интерпретировать полученные в ходе исследования результаты, умеющим решать сложные научно-практические задачи.

Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет, важность ее с как с научных, так и с практических позиций не вызывает сомнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационное исследование Прус Юлии Андреевны на тему: «Влияние химиотерапии и лучевой терапии у больных с раком молочной железы, раком легкого или лимфогранулематозом на сократительную функцию и перфузию миокарда левого желудочка» по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика,

лучевая терапия является оригинальным, самостоятельным, законченным научно-исследовательским трудом, выполненном на высоком методическом уровне. По актуальности, достоверности, научной новизне и клинической значимости полученных результатов диссертация Прус Ю.А. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Прус Юлия Андреевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.00.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент, заместитель декана факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, профессор, доктор медицинских наук (14.01.05 - Кардиология)

Хадзегова Алла Блаловна



Подпись А.Б. Хадзеговой заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, доктор медицинских наук, профессор

Берестень Наталья Федоровна

« 12 » _____ 2021 г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1, Тел.: +7 (499) 674-07-09, e-mail: moniki@monikiweb.ru , сайт: <http://www.monikiweb.ru> .