

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора **Каралкина Анатолия Васильевича** 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**

В последние десятилетия наблюдается прогрессивный рост доступных методов лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, что сопровождается значительным улучшением их выживаемости. Стандартный протокол лечения онкологии включает в себя комбинацию из химиотерапии, лучевой терапии и хирургию. В свою очередь противоопухолевые цитостатики и радиотерапия отдельно или в комбинации нередко вызывают повреждения миокарда, что является серьезной проблемой, способной прекратить необходимое лечение и отрицательно повлиять на продолжительность и качество жизни пациента.

Основными методами диагностики состояния миокарда у онкологических больных являются эхокардиография и биологические маркеры (тропонин, мозговой натрийуретический пептид). Однако эти методы позволяют выявить признаки кардиотоксичности, когда уже произошло снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), на фоне значительного повреждения миокарда. Поэтому, актуальной задачей является ранняя диагностика изменений миокарда на субклиническом уровне. Методы ядерной кардиологии, в частности ОЭКТ перфузия миокарда, в диагностике начальных признаков кардиотоксичности очевидно обладают преимуществом.

Наиболее важным достоинством ЭКГ-синхронизированного исследования сердца с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ является одновременное сопоставление

сократимости миокарда ЛЖ с его клеточной перфузией. Радиофармпрепарат является липофильным катионом, проникающим внутрь кардиомиоцита пассивной диффузией (по электрохимическому градиенту) пропорционально миокардиальному кровотоку, при этом 90% интрацеллюлярного  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ накапливается в интактных митохондриях, отражая, таким образом, сохранность энергетических цепей клетки. Механизмы токсического действия антрациклинов, в том числе связанные с окислительным стрессом, вызывают прямое повреждение митохондрий и, как следствие, снижение уровня захвата ими  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Это проявляется появлением диффузных изменений накопления радиофармпрепарата в миокарде, которые на современном уровне качества изображений перфузионных томограмм могут быть достоверно визуализированы и оценены. ОЭКТ перфузии миокарда позволяет выявить признаки кардиотоксичности на субклиническом уровне и предотвратить снижение ФВ ЛЖ и развитие сердечной недостаточности (СН). Однако в настоящее время количество исследований, посвященных выявлению кардиотоксичности по данным С-ОЭКТ миокарда у онкологических пациентов, крайне ограничено.

Учитывая вышесказанное, диссертационная работа Прус Юлии Андреевны, посвященная влиянию химиотерапии и лучевой терапии у больных с онкологическими заболеваниями на сократительную функцию и перфузию миокарда ЛЖ, является очевидно современной и актуальной.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Цель и задачи исследования обоснованно сформулированы после выполненного автором аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы о состоянии проблемы, затронутой в диссертации. Проанализирован достаточный объем исследований, что позволило корректно выбрать методы обработки полученных данных. Достоверность полученных в исследовании результатов не вызывает сомнений, так как опирается на широкий спектр современных клинико-инструментальных и лабораторных

методов исследования и подтверждается адекватной статистической обработкой материала.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации четко аргументированы, строго обоснованы и достоверны, а также имеют несомненное научное и практическое значение.

#### **Степень научной новизны результатов, представленной соискателем**

Впервые в отечественной практике на значительном клиническом материале проанализировано влияние полихимиотерапии на сократительную функцию миокарда ЛЖ. Кроме этого, впервые проведена оценка нарушений перфузии миокарда при помощи анализа количественных параметров неравномерности перфузии миокарда с целью выявления признаков кардиотоксичности. На группе пациентов с критериями кардиотоксичности показана эффективность кардиопротективной тактики в предупреждении дальнейшего снижения ФВ ЛЖ.

Полученные данные наглядно демонстрируют высокую диагностическую ценность метода С-ОЭКТ миокарда в оценки начальных проявлений кардиотоксичности.

#### **Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов**

Научные положения и практические рекомендации внедрены и используются в практике отделов проблем атеросклероза и радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ НМИЦ кардиологии, а также могут быть рекомендованы к использованию в отделениях кардиологического и онкологического профиля, педагогической деятельности клиник и учреждениях высшего профессионального образования.

#### **Сведения о полноте публикаций**

Результаты, представленные в диссертации Прус Ю.А., широко обсуждены на научных конференциях, автором опубликовано 6 печатных работах: 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной

комиссии при Министерстве образования и науки РФ, и 3 тезисов докладов в зарубежных изданиях.

#### **Личный вклад соискателя**

Дизайн исследования, постановка цели и задач диссертационной работы, методический подход к их выполнению разработаны лично соискателем. Весь материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован лично соискателем.

#### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация изложена на 127 страницах грамотным литературным языком. Имеет четкую структурную и логическую последовательность в изложении материала и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 20 рисунками. Список литературы включает 272 публикации отечественных и зарубежных авторов. Оформление диссертации соответствует ГОСТ и требованиям ВАК.

Во введении автор четко и структурированно излагает актуальность выбранной темы. Цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость сформулированы ясно и конкретно.

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.

Первая глава представляет собой «Обзор литературы» и содержит пять отдельных под глав, в которых автор раскрывает суть проблемы, приводит возможные современные методы диагностики кардиотоксичности, подчеркивая особую роль ядерной кардиологии. Также соискатель демонстрирует возможности медикаментозной терапии в предупреждении развития кардиотоксичности и СН.

Заключительная часть обзора литературы содержит сформулированные предпосылки для проведения собственного исследования. Глава написана четко, продуманно, демонстрирует хорошее владение автором данной тематикой.

Во второй главе детально описаны критерии отбора и дана характеристика включенных в исследование пациентов. Исчерпывающе изложены использованные клинично-инструментальные и лабораторные методы диагностики. Приведены формулы расчета количественных параметров неравномерности перфузии миокарда. Используемые методы статистической обработки данных адекватны и не вызывают сомнения в правильности полученных результатов.

В третьей главе подробно представлены результаты исследования, которые иллюстрированы большим количеством таблиц и рисунков. В данном разделе автор сравнивает две группы пациентов, направленные на полихимиотерапию, отдельно анализируется группа больных, направленная на лучевую терапию. Соискатель не только выявляет признаки кардиотоксичности у данных больных при помощи лабораторных и инструментальных методов исследования, но и своевременно принимает меры по предупреждению развития СН у группы больных с признаками кардиотоксичности, назначая кардиопротективную тактику.

В главе «Обсуждение» подробно проанализированы собственные результаты исследования, данные сопоставляются с мировыми исследованиями с привлечением современных литературных источников.

Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов проведенного исследования. Значимость практических рекомендаций очевидна.

В автореферате в полном объеме отражены цель, задачи, основное содержание диссертационной работы, выводы и практические рекомендации.

Общая оценка представленной работы положительная, принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет, но некоторые вопросы требуют объяснения автора.

1. **Цель исследования:** изучить влияние химиотерапии и лучевой терапии на перфузию и сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных с онкологическими заболеваниями по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии не полностью соответствует названию работы. Почему так получилось, ведь цель исследования полностью отражает суть работы.

2. Лит. обзор содержит полезные сведения, но не относящиеся к сути диссертации, так глава 1.2.2 Механизмы кардиотоксического действия других препаратов - молекулярно-таргетная терапия и иммунотерапия не имеет прямого отношения к диссертации. В исследовании выполнен анализ кардиотоксичности только доксорубина; глава 1.4.1 Подробно описана оценка концентрации тропонинов в диагностике кардиотоксичности - но в работе этой оценки нет.

3. По результатам исследования на 1, 2, 3 точке, оценивались различия перфузии и сократимости миокарда ЛЖ у пациентов в группах первичной (ПХТ 1) и повторной (ПХТ 2) химиотерапии. 1, 2, 3 точки – что это за точки?

Может это какие-то временные интервалы?

4. Результаты исследования повреждения миокарда при выполнении радиотерапии не совсем согласуются с литературными данными. Чем это объясняется малым числом исследований, длительностью наблюдений, или навигация облучения была точной и не затрагивало область сердца? В раннем периоде наблюдения нет повреждений, а в позднем они появляются, какой механизм повреждения здесь работает?

## **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, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной соискателем на высоком методическом уровне. По актуальности, достоверности, степени новизны, а также научной 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 заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.05 – Кардиология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент, заведующий отделением радиоизотопной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городской клинической больницы №1 имени Н.И. Пирогова Департамента Здравоохранения г. Москвы, профессор, доктор медицинских наук (14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия)

**Каралкин А.В.**

Подпись А.В. Каралкина заверяю:

Начальник отдела кадров Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городской клинической больницы №1 имени Н.И. Пирогова Департамента Здравоохранения г. Москвы

**Савушкин К.А.**

« 14 » \_\_\_\_\_ 2021 г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, 119049, Г. Москва, Ленинский проспект,8, телефон: +7 (499) 236-60-69, e.mail: [gkb1@zdrav.mos.ru](mailto:gkb1@zdrav.mos.ru), сайт: [www.gkb1.ru](http://www.gkb1.ru)