

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Заведующей научной группой кардиоонкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктора медицинских наук Потиевской Веры Исааковны на диссертационную работу Салахеевой Екатерины Юрьевны на тему «Оценка структуры и функции левого предсердия и маркеров системного воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### Актуальность темы

В последние годы благодаря достижениям в области фармакологии лечение онкологических заболеваний претерпело колоссальный успех, значительно повысив продолжительность жизни пациентов и улучшив её качество. Несмотря на это, отмечается проявление таких побочных эффектов, как, например, кардиоваскулотоксичность – развитие дисфункции миокарда, ассоциированное с противоопухолевой терапией. В 2016 году было выделено отдельное научно-клиническое направление – кардиоонкология, занимающееся исследованием, профилактикой и лечением кардиоваскулотоксических осложнений химиотерапии.

В структуру кардиоваскулотоксичности входят такие проявления, как нарушения ритма и проводимости сердца, артериальная и лёгочная гипертензия, ишемия миокарда, миокардит, клапанные патологии, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения. В настоящее время всё больше внимания уделяется миопатии левого предсердия – совокупности структурных, функциональных и электрофизиологических нарушений левого предсердия, потенциально способных вызвать значимые клинические проявления. У пациентов с онкологическими заболеваниями имеет место тесная взаимосвязь между наличием злокачественного новообразования и ремоделированием левого предсердия ещё до начала проведения специфической терапии. Так, у онкологических пациентов отмечается повышение маркеров воспаления, что влияет как на активность непосредственно основного заболевания, так и усугубление дисфункции левого предсердия.

Немаловажное влияние на развитие кардиотоксичности в целом и миопатии левого предсердия в частности оказывает противоопухолевая терапия, например, антрациклиновые антибиотики, входящие во множество протоколов программной

химиотерапии. Влиянию антрациклинов посвящено множество исследований, а также создана шкала стратификации риска кардиотоксичности.

Современная доказательно-ориентированная медицина диктует необходимость исследования, предупреждения и превентивной терапии проявлений кардиотоксичности, поиск новых лабораторных, инструментальных маркеров и предикторов клинических, прогностических маркеров для оптимизации ведения этой сложной категории больных. Таким образом, любые новые знания в данной области клинической кардиологии будут способствовать улучшению качества жизни и выживаемости пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ).

В связи с вышеизложенным актуальность работы Салахеевой Е.Ю., посвященная оценке влияния маркеров воспаления и противоопухолевого лечения на развитие миопатии левого предсердия у больных с различными вариантами ЛПЗ, не вызывает сомнений.

### **Достоверность и новизна результатов**

Результаты диссертационной работы Салахеевой Е.Ю. имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем работы исследования достаточен для обоснования выводов. Лабораторные и инструментальные методы логично дополнены клиническими исследованиями, материалы и методы соответствуют поставленным целям и задачам. Грамотно использованы различные статистические методы анализа полученных данных.

Полученные автором результаты диссертационного исследования представляют большой научно-практический интерес. Автором впервые выполнена комплексная оценка влияния противоопухолевой терапии на изменения структуры и функций миокарда левого предсердия, показатели системного воспаления и развитие наджелудочковых нарушений ритма у пациентов с впервые выявленными ЛПЗ посредством определения уровня сывороточных островоспалительных маркеров, проведения неинвазивных методов исследования (трансторакальная эхокардиография с использованием метода speckle-tracking, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру). В ходе исследования показано, что у больных ЛПЗ исходно регистрируется более высокий уровень воспалительных маркеров, имеются нарушения структурно-функциональных показателей левого предсердия и более часто отмечаются наджелудочковые нарушения ритма при сравнении с пациентами без ЛПЗ, но со сходными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения параметров ЛП усугубляются на фоне проведения полихимиотерапии, несмотря на значимое снижение концентрации маркеров воспаления в

динамике. Эти данные свидетельствуют о непосредственном самостоятельном влиянии опухолевого процесса на миокард левого предсердия, а также демонстрируют кардиотоксические эффекты противоопухолевой терапии, проявляющиеся усугублением миопатии ЛПЗ.

Все вышеперечисленное определяет достоверность и новизну результатов диссертационного исследования Салахеевой Е.Ю.

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

Обоснованность научных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций обусловлена достаточным объёмом исследовательской работы, использованием современных методов исследования, корректным анализом и интерпретацией данных. Для решения поставленных задач, автором разработан логичный дизайн проспективного наблюдательного исследования.

План работы, этапы, использованные методы адекватны поставленным задачам, и отвечают современным требованиям к научным работам. Достоверность результатов работы подтверждается достаточным количеством наблюдений. В работе использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Полученные данные на основании достаточного количества материала, а также статистическая обработка с помощью современных методов математического анализа позволили автору сделать аргументированные выводы и дать важные практические рекомендации, соответствующие задачам исследования. При обсуждении результатов выполнен анализ достаточного количества опубликованных работ.

Выводы и рекомендации объективны, логично вытекают из результатов исследования и демонстрируют аспекты, позволяющие повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам ЛПЗ на всех этапах оказания медицинской помощи.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Выполненное диссертационное исследование обладает несомненной практической ценностью и убедительным научным потенциалом. В нём поставлена и решена научная проблема более углублённого понимания механизмов развития миопатии левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями как до, так и после проведения полихимиотерапии, что может помочь в стратификации рисков развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии и стандартизации алгоритмов её ранней

диагностики. Эти данные можно применить в рутинной клинической практике. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с ЛПЗ и другими злокачественными новообразованиями и улучшит качество их жизни. Результаты данной работы формируют предпосылки для дальнейшего изучения влияний механизмов патогенеза злокачественных новообразований, их вклада в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, а также профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у пациентов с онкологической патологией.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационной работы было опубликовано 8 печатных научных работ в зарубежных и отечественных изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, из которых 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 в сборнике зарубежной конференции).

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

В автореферате надлежащим образом отражены основные результаты диссертационного исследования. Диссертация соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

#### **Общая характеристика работы**

Диссертация Салахеевой Е.Ю. написана в традиционном стиле, изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 147 источников, из них 28 отечественных и 119 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 34 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность работы, степень разработанности выбранной темы, сформулирована цель и задачи исследования. Сформулированы положения, раскрывающие новизну и научно-практическую значимость полученных результатов.

В обзоре литературы приведены данные отечественных и зарубежных работ, по исследуемой проблеме.

Глава материалы и методы посвящена описанию дизайна исследования, подробно описаны лабораторные и инструментальные методы с акцентом на показатели внутрисердечной гемодинамики, а также методология и принципы статистической обработки.

В главе, посвященной собственным результатам исследования, представлены подробные данные о выявленных механизмах развития кардиотоксичности у пациентов с ЛПЗ на фоне проведения ПХТ. Выявлено, что миопатия ЛП развивается у больных ещё до начала проведения ПХТ и большой вклад в это вносит активное воспаление, возникающее при появлении злокачественного новообразования. На фоне лечения противоопухолевыми препаратами снижается активность некоторых неспецифических маркеров воспаления, однако, ухудшаются и параметры фазовых функций ЛП, что является следствием непосредственно кардиотоксичности ПХТ.

Выводы и практические рекомендации хорошо сформулированы, полностью соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из проведенного анализа. В практических рекомендациях автор резюмирует основные положения, представляющие научный практический интерес.

#### **Замечания по работе и вопросы по диссертации**

В работе встречаются стилистические погрешности и терминологические неточности. Так, онкология – это раздел медицины, изучающий доброкачественные и злокачественные опухоли, а не группа заболеваний; кардиоонкология занимается не только кардиоваскулотоксичностью противоопухолевой терапии, но также и всеми сердечно-сосудистыми осложнениями хирургического этапа лечения и профилактикой и лечением декомпенсации преexistentующих сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных. Также автор принимает за нижнюю границу нормы фракции выброса левого желудочка 55%, хотя в рекомендациях Европейского кардиологического общества приводится значение 50%. Автором выполнен корреляционный анализ эхокардиографических показателей, при этом не все корреляционные связи можно объяснить: например, прямую связь между деформацией в фазу активного сокращения левого предсердия и КДО левого желудочка, обратную связь между этим же показателем и E/A и прямую корреляционную связь между глобальной продольной деформацией левого предсердия и КДР левого желудочка.

Данные замечания не являются принципиальными и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы.

## Заключение

Диссертационное исследование Салахеевой Е.Ю. на тему: «Оценка структуры и функции левого предсердия и маркеров системного воспаления у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии», выполненное под руководством д.м.н., профессора, академика РАН Беленкова Ю.Н., представленная на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи по выявлению лабораторных, структурных и функциональных признаков ранней миокардиальной дисфункции у пациентов онкологического профиля.

По актуальности, научной новизне, проведенному объёму исследования и полученным выводам работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Салахеева Екатерина Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:  
(3.1.18 – внутренние болезни),  
заведующая научной группой кардиоонкологии МНИОИ  
им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
Потиевская Вера Исааковна \_\_\_\_\_ «29» 01 2024г.

Подпись доктора медицинских наук Потиевской Веры Исааковны «заверяю»:

Ученый секретарь  
МНИОИ им П. А. Герцена  
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России,  
Жарова Елена Петровна \_\_\_\_\_ 01 2024г.

МНИОИ им П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
125284, г. Москва, 2й-Боткинский пр., д.3, [https:// www.mnioi.nmicr.ru](https://www.mnioi.nmicr.ru)