

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, Артамоновой Елены Владимировны на диссертацию Фашафша Заки З.А. «Кардиомониторинг онкологических пациентов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Актуальность темы выполненной работы**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания являются ведущими причинами заболеваемости и смертности во всем мире, на их долю в совокупности приходится почти половина всех смертей в мире. По данным международного агентства по изучению рака (GLOBOCAN 2020), в 2020 году во всем мире было зарегистрировано около 19,3 миллиона новых случаев рака и почти 10,0 миллионов случаев смерти, при этом сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время представляют собой ведущие причины смертности среди пациентов после лечения по поводу злокачественных новообразований.

Как известно, кардиоонкологические сообщества изучают особенности введения пациентов после противоопухолевого лечения и активно стремятся внедрить новые методы диагностики и мониторинга за пациентами в период лечения. С этой целью разрабатывается персонализированный подход с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения с возможностью дистанционного наблюдения за пациентами. Наиболее распространенными медицинскими специальностями с использованием искусственного интеллекта являются онкология (26,3%) и кардиология (15%), и тем самым, кардиоонкологии дается возможность для более целенаправленного, персонализированного подхода к введению пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями в течение всего периода лечения онкологического заболевания, что может способствовать улучшению прогноза и снижению смертности онкологических пациентов. Электрокардиограмма в одном отведении - один из самых простых биосигналов, который может быть записан без участия медицинского персонала. Мониторинг одноканальной электрокардиограммы, анализируемый с помощью элементов искусственного интеллекта, может быть использован для кардиомониторинга онкологических пациентов с целью выявления потенциальной кардиотоксичности.

Однако до настоящего времени в литературе практически нет исследований, в которых изучалось влияние эффективности дистанционного мониторинга одноканальной

электрокардиограммы на выявление сердечно-сосудистых осложнений в процессе лечения онкологических пациентов.

Таким образом, диссертационная работа Фашафша Заки З.А., посвящённая определению эффективности дистанционного мониторинга одноканальной электрокардиограммы в выявлении сердечно-сосудистых осложнений у онкологических пациентов после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии безусловно актуальна и современна. Полученные результаты по теме диссертации могут быть интегрированы в структуру здравоохранения, могут помочь в разработке персонализированного подхода в выявлении ранних сердечно-сосудистых осложнений и ведении онкологического пациента в процессе проведения химиотерапии.

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

Автором четко сформулированы цели и задачи исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным задачам и базируются на полученных результатах.

Автором проведён большой объем клинической работы, в ходе которой было обследовано 162 онкологических пациента до и после первого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Проведены клинический осмотр пациентов, регистрация 12-канальной электрокардиограммы, проведение трансторакального эхокардиологического исследования, забор венозной крови, с целью определения кардиоспецифических биомаркеров (тропонин I, NT-proBNP), а также дистанционное наблюдение за процессом регистрации одноканальной электрокардиограммы онкологическими пациентами, находящимся на амбулаторном этапе.

Обоснованность научных положений и выводов диссертации определяется глубокой статистической обработкой данных с использованием регрессного анализа Лассо и многофакторного анализа. Обращает на себя внимание использование автором ROC-анализа с вычислением площади под кривой для определения диагностической точности интегрированного метода одноканальной электрокардиограмм при сравнении с эхокардиографией в выявлении диастолической дисфункции у онкологических пациентов после проведения курса противоопухолевой лекарственной терапии. Это позволило автору сделать обоснованные выводы и практические рекомендации.

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

Достаточная по объёму когорты включенных в исследование пациентов, комплексный подход к обследованию пациентов, изучение предполагаемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, обоснованное на тщательном анализе данных мировой литературы, с последующим статистическим анализом полученных данных, несомненно свидетельствуют о высоком методическом уровне проведенного исследования, что позволило получить достоверные результаты и практические рекомендации.

В соответствии с целями и задачами исследования впервые был оценен вклад двух- и трёхкомпонентных режимов противоопухолевой лекарственной терапии, а именно препаратов из группы фторпиримидинов, в нарушение диастолической функции левого желудочка у онкологических пациентов через 14-21 после введения первой терапевтической дозы соответствующего режима. Также автором впервые было описано токсическое влияние режима противоопухолевой лекарственной терапии ТРФ на нарушение систолической функции миокарда левого желудочка через 21 день.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов**

Проведенное исследование отображает ежедневную клиническую врачебную практику, где проведение противоопухолевой лекарственной терапии чревато сердечно-сосудистыми осложнениями, а также, дает новую возможность пересмотреть подход к выявлению ранней дисфункции миокарда после проведения химиотерапии и предлагает инновационный дистанционный подход мониторинга сердечной функции у онкологических пациентов на амбулаторном этапе в отсутствие достаточного врачебного контроля.

По результатам наблюдения за пациентами была изменена или впервые назначена кардиотропная терапия у половины группы пациентов после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии, впервые были зарегистрированы пароксизмы фибрилляции предсердий, впервые была оценена диастолическая функция миокарда левого желудочка у онкологических пациентов до и после проведения первого курса химиотерапии, а также часть онкологических пациентов была госпитализирована в специализированное кардиологическое отделение для получения соответствующей помощи. Все вышеназванные факты указывают на высокую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой лекарственной терапии и доказывают высокую практическую значимость проведенной автором работы.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа «Кардиомониторинг онкологических пациентов» соответствует паспорту научных специальностей 3.1.20. Кардиология, п. 4, 7, 14, 17, 18 и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия п. 10.

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

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 научных статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus (1 – обзорная), 1 патент на базу данных, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, что полностью отображают полученные автором результатов.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Материалы изложены на 110 страницах текста, содержат 66 таблиц, 5 рисунков и 3 приложения. Список литературы состоит из 109 источников (17 отечественных и 92 зарубежных).

Во введении отражены актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, новизна, научно-практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно описаны основные мировые представления о вкладе онкологического лечения в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Подробно описана роль стандартных методов диагностики в выявлении кардиотоксичности. В данном разделе автор достаточно ясно отражает связь между онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, где персонализированная медицина с использованием алгоритмов машинного обучения может стать инструментом решения некоторых задач структуры здравоохранения.

Во главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика пациентов, детально описаны режимы противоопухолевой лекарственной терапии, методы исследования пациентов, включая дистанционный мониторинг одноканальной электрокардиограмм.

В главе «Результаты» подробно изложены данные по нарушению систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка. Автор продемонстрировал

возможность портативного электрокардиографа в одном отведении в выявлении нарушения диастолической функции левого желудочка. На основе полученных данных эхокардиографии и одноканальных электрокардиограмм был проведен ROC-анализ, где автор продемонстрировал высокую точность портативного диагностического метода в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка у онкологических пациентов после проведенного первого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Также автором была продемонстрирована эффективность дистанционного одноканального мониторинга онкологических пациентов в регистрации пароксизмов фибрилляции предсердий и удлинения интервала QTc.

В четвертой главе «Обсуждение» приведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с результатами полученных в исследованиях мировой литературы, на основе чего были сформулированы гипотезы о возможных факторах риска и роли комбинированной противоопухолевой лекарственной терапии в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

Диссертационная работа представляет собой завершенное исследование.

Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют полученным результатам и статически обоснованы.

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

В автореферате изложены основные положения и выводы диссертационного исследования, представлены все основные результаты в кратком виде, что позволяет получить полное представление о проведенной работе. Содержание материалов в автореферате полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

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

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку рецензируемой работы, нет. Работа является завершенной в отношении поставленных задач. Полученные результаты указывают на перспективу дальнейшего развития науки по тематике данной работы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Фашафша Заки З.А. на тему «Кардиомониторинг онкологических пациентов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия является законченной научно-квалификационной работой, в

которой содержится решение важной задачи по определению эффективности дистанционного мониторинга одноканальной электрокардиограммой в выявлении диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, нарушения сердечного ритма и проводимости у онкологических пациентов после проведения первого курса противоопухолевой лекарственной терапии, имеющей важное значение для специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Диссертация 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 ее автор, Фашафша Заки З.А., достоин присуждения ученой степени по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

#### Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (3.1.6.  
Онкология, лучевая терапия),  
заведующий отделением  
противоопухолевой лекарственной  
терапии №1 отдела лекарственного  
лечения НИИ клинической онкологии  
им. академика РАН и РАМН Н.Н.  
Трапезникова ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России

Артамонова Елена Владимировна

Подпись д.м.н., Е.В. Артамонова «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



Кубасова Ирина Юрьевна

26.04.2024г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24  
Телефон: +7 (499) 444-24-24  
E-Mail: info@ronc.ru