

ОТЗЫВ

**Официального оппонента на диссертацию М.А.И. Эль-Хатиб на тему:
«Особенности патогенеза и профилактики антрациклиновой
кардиомиопатии у пациентов различных возрастных групп»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день основным направлением развития онкологии является разработка современных схем противоопухолевого лечения, позволяющих увеличивать безрецидивную выживаемость онкологических пациентов.

Известно, что противоопухолевое лечение зачастую сопряжено с большим количеством побочных эффектов. Ряд осложнений развивается непосредственно в процессе лечения, другая же часть побочных эффектов, в частности, кардиотоксические, формируются спустя месяцы, и годы после лечения, приводя к ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни пациентов, излечившихся от онкологической патологии.

Антрациклиновые антибиотики представляют собой высокоэффективную группу противоопухолевых препаратов, имеющих широкое применение в онкологической и онкогематологической практике. Однако токсическое воздействие на миокард зачастую лимитирует возможность их широкого применения. В связи с тем, что манифестация кардиотоксических эффектов антрациклинов может наблюдаться через несколько лет после окончания противоопухолевого лечения, крайне важной задачей является возможность диагностики повреждения миокарда на этапе отсутствия выраженных клинических проявлений, появление которых, как правило, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс большого количества кардиомиоцитов. Эхокардиография является доказанным методом диагностики антрациклиновой кардиомиопатии, однако данный метод позволяет лишь визуализировать уже произошедшие необратимые структурно-функциональные изменения миокарда.

Диссертационная работа М.А.И. Эль-Хатиб посвящена изучению особенностей патогенеза антрациклиновой кардиомиопатии у пациентов различных возрастных групп, а также разработке способов ее профилактики. Все вышесказанное подтверждает актуальность данного исследования и определяет его значимость для науки и практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа построена в традиционном стиле. Оформлена в виде специально подготовленной рукописи на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 25 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель содержит 203 источника, из которых 29 – кириллицей и 174 – иностранных авторов. Последовательно, логическое изложение материала прослеживается во всей ее структуре. Цель исследования соответствует избранной теме, а сформулированные автором задачи полностью способствуют достижению этой цели. Выводы логично следуют из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Обзор литературы изложен четко и лаконично, состоит из пяти разделов: в первом представлены частота и факторы риска развития антрациклиновых повреждений сердца; второй посвящен современным представлениям о патогенезе развития антрациклиновой кардиотоксичности; в третьем и четвертом разделах описаны современные возможности диагностики, а также особенности клинических проявлений антрациклиновых повреждений сердца; в пятом - представлены современные методы лечения и профилактики антрациклиновой кардиомиопатии. В целом обзор литературы дает полное представление о современном состоянии проблемы и свидетельствует о компетентности автора в изучаемом вопросе.

Во втором разделе рецензируемой диссертационной работы представлена клиническая характеристика пациентов, принявших участие в

исследовании. В работу включено достаточное количество клинических наблюдений для получения достоверных результатов. Диссертационное исследование проведено в три этапа. I этап – ретроспективное исследование историй болезни пациентов, в котором изучена частота встречаемости антрациклиновой кардиотоксичности, а также влияние потенциальных факторов риска, отобранных по данным обзора литературы, на частоту ее развития.

На II этапе работы проведено проспективное исследование с участием 155 пациентов, которые были разделены на две группы в зависимости от возраста (от 21 до 44 лет и от 45 до 74 лет соответственно). Всем пациентам дважды (до начала антрациклин-содержащих курсов химиотерапии и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубину) проведена оценка состояния антиоксидантной системы (АОС) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), уровней сердечных биомаркеров, вариабельности сердечного ритма (ВСР), а также основных структурно-функциональных параметров сердца.

На III этапе исследования, который был проведен после достижения пациентами кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубину, пациенты были рандомизированы на подгруппы (1a и 1b, 2a и 2b) в зависимости от наличия или отсутствия профилактической терапии. Пациентам молодого возраста в качестве метода профилактики был назначен бисопролол, пациентам старшей возрастной группы – этилметилгидроксиперидина сукцинат (ЭМГПИС). За пациентами устанавливалось динамическое наблюдение, каждые 6 месяцев выполнялась трансторакальная эхокардиография.

Данные собственных исследований автора представлены в третьем, четвертом, пятом, шестом и седьмом разделах работы. По данным проведенного ретроспективного исследования установлено, что частота развития АКМII достоверно ($p=0,018$) выше среди лиц молодого возраста. Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми факторами риска развития повреждения миокарда стали

кумулятивная доза антрациклинов более 250 мг/м² по доксорубицину (OR 6,17; 95% CI: 1,32-28,71; $p=0,01$) и отсутствие профилактической кардиопротективной терапии (OR 2,82; 95% CI: 1,09-7,28; $p=0,03$).

Анализ состояния АОС и ПОЛ среди пациентов, получающих антрациклин-содержащие курсы химиотерапии продемонстрировал, что у всех обследованных пациентов на фоне введения антрациклинов происходит развитие окислительного стресса, который проявляется значимым ($p<0,05$) увеличением концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови. Но, при этом, у пациентов молодого возраста происходит активация ферментативного (достоверно ($p<0,01$) повышение активности каталазы, супероксиддисмутазы) и неферментативного (повышение ($p<0,05$) уровня восстановленного глутатиона) звеньев АОС. В группе же пациентов старшего возраста не происходит активации ни одного из звеньев АОС ($p>0,05$).

Изучение особенностей ВСР у пациентов различных возрастных групп на фоне лечения антрациклиновыми антибиотиками показало, что под их влиянием у пациентов молодого возраста происходит снижение ВСР и нарушение вегетативного баланса в пользу симпатического отдела нервной системы. У пациентов же старшей возрастной группы назначение антрациклинов не оказывает влияния на ВСР.

Также по данным II этапа исследования было установлено, что на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками у всех пациентов отмечается значимое ($p<0,005$) повышение сывороточных концентраций тропонина I и NT-proBNP.

Согласно результатам III этапа исследования было установлено, что частота развития кардиотоксичности у молодых больных была в 2,95 раза выше (HR 2,95 95% CI 1,15-7,59, $p=0,025$), чем у лиц старшего возраста, а у молодых пациентов, принимающих бисопролол в качестве профилактики развития антрациклиновой кардиомиопатии, частота ее была на 71% ниже (HR 0,29 95% CI 0,09-0,91, $p=0,03$), чем у пациентов, принимающих

ЭМГПС. Также, необходимо отметить, что проведенный множественный логистический регрессионный анализ позволил выявить независимые предикторы развития антрациклиновой кардиомиопатии и построить прогностическую модель её развития. Данная модель позволяет прогнозировать риск развития антрациклиновой кардиомиопатии у пациентов различных возрастных групп, получающих антрациклин-содержащие курсы химиотерапии с высоким уровнем специфичности и чувствительности.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования, правомерны, последовательно вытекают из содержания диссертации, обоснованы анализом и обобщением полученных собственных данных и являются логическим завершением работы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций является проведение научного анализа с использованием современных методов исследования и статистической обработки. Степень обоснованности научных положений, представленных в диссертационной работе, обеспечена достаточным объемом клинического материала, методов исследований, адекватных поставленным задачам, а также применением современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах и согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Необходимо отметить, что автором на защиту выдвинут ряд важных в теоретическом и практическом плане новых положений. В диссертационной работе М.А.И. Эль-Хатиб впервые проведена оценка ВСР, а также состояния ПОЛ и АОС у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами. Итогом проведенного исследования стала разработка прогностической модели, позволяющей на основании оценки уровней сердечных биомаркеров, а также структурно-функциональных параметров

сердца выявлять пациентов группы высокого риска развития АКМП в зависимости от возрастной категории.

По итогу диссертационного исследования впервые определены подходы к дифференцированному назначению различных профилактических схем при лечении антрациклинами на основании изучения их эффективности в различных возрастных группах.

Материалы диссертационной работы используются в клинической практике Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, городской клинической больницы №3 г. Донецка, городской больницы №2 г. Макеевка, а также внедрены в учебную программу ГОУ ВПО ДОНПИМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Полнота опубликования исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий ВАК Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, в том числе, из них 3 публикации – в изданиях, включенных в базу SCOPUS.

Результаты исследования в полном объеме доложены на 79-м медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2017), V Конференции Юга России «Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему» (Ростов-на-Дону, 2016), IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), V Конгрессе гематологов России (Москва, 2020).

Автореферат соответствует диссертации, отражает основные положения рецензируемой работы.

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникло несколько не принципиальных замечаний:

1. Используемый диссертантом метод логистической регрессии предусматривает обязательным условием значительный объем выборки, так же при использовании данного метода отсутствует возможность решать нелинейные задачи в связи с тем, что ее поверхность принятия решений является линейной и логистическая регрессия «не работает» с независимыми переменными. Учитывая данные ограничения, накладываемые методом, было бы целесообразно применить факторный анализ, который дает возможность выявлять независимые факторы.

2. В работе имеются технические и стилистические неточности.

В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько **вопросов**:

1. Вами проведено обследование пациентов до начала терапии и после достижения кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубину. На чем основан выбор именно такой кумулятивной дозы препарата?

2. Чем обоснован выбор бисопролола и ЭМГПС в качестве метода профилактики развития антрациклиновой кардиомиопатии?

3. Как известно, вероятность развития кардиотоксичности зависит не только от суммарной дозы антрациклинов, но и от режима введения препаратов. Отличались ли режим и скорость введения химиопрепаратов у обследованных больных?

Заключение

Диссертация Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим на тему «Особенности патогенеза и профилактики антрациклиновой кардиомиопатии у пациентов различных возрастных групп» посвящена актуальной проблеме современной кардиологии и представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу. По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для практической и теоретической кардиологии представленная диссертация полностью соответствует п. 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённом Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к кандидатским

диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
старший научный сотрудник, профессор кафедры
аварийно-спасательных работ и техники
Государственного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Академия гражданской защиты»
Министерства по делам гражданской обороны,
чрезвычайным ситуациям и ликвидации
последствий стихийных бедствий ДНР



В.В. Черкесов

Официальный оппонент д.м.н., ст.н.с. Черкесов Владимир Владимирович
согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Адрес: ул. Розы Люксембург 34а, , г. Донецк, 283051, Донецкая
Народная Республика. Тел.: 0713312968, e-mail: cherkesov.vv@gmail.com.

*Подпись Черкесова Владимира Владимировича
Завершено.*

*Нагальник ОМ
поднаковник сущности
гражданской защиты*



С.Г. Савицкий