

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**на диссертационную работу Горского Петра Олеговича  
«Морфофункциональные нарушения сердца у больных истинной  
полицитемией: ранняя диагностика и прогнозирование»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)**

### **Актуальность темы исследования**

Актуальность изучения истинной полицитемии обусловлена не только сложными этиологическими и патогенетическими аспектами этого клонального хронического миелопролиферативного заболевания, необходимостью проведения больным циторедуктивной терапии, но и высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, являющихся основной причиной снижения продолжительности жизни и инвалидизации данной когорты пациентов.

Механизм неблагоприятного воздействия полицитемии на сердечно-сосудистую систему носит многофакторный характер. Абсолютный эритроцитоз приводит к нарушению реологических и свертывающих свойств крови. Повышение уровня гемоглобина сопровождается возрастанием вязкости крови, что обуславливает плеторический синдром, склонность к сосудистым тромбозам, гипоксическому повреждению тканей, повышению кровенаполнения внутренних органов и формированию эритроцитарной инфильтрации органов и тканей. Установлено, что на долю тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией приходится 45% всех смертей [B.J.Stuart et al., 2004]. Сообщается, что у пациентов с истинной полицитемией также существенно повышен риск развития артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и внезапной смерти. Несколько исследований, проведенных у пациентов с истинной полицитемией, продемонстрировали связь между реологическими показателями крови (гематокрит и вязкость крови) и развитием АГ,

нарушениями вазодилататорной функции эндотелия мелких сосудов, что потенциально может привести к вторичной гипертензии. Другие предполагаемые механизмы, способствующие развитию АГ при истинной полицитемии, включают инсулинорезистентность и нарушения активности нейрогуморальных систем. Получены данные о том, что в костном мозге пациентов с истинной полицитемией имеет место повышенная экспрессия рецепторов к ангиотензину 1-го типа AT2R1 (независимо от мутации JAK2), что, по крайней мере, частично может объяснять высокую частоту АГ в этой когорте пациентов. Более того, недавние исследования показали, что характерная для пациентов с истинной полицитемией повышенная экспрессия РААС в костном мозге может сопровождаться, помимо АГ, стимуляцией гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга и способствовать усугублению тяжести заболевания.

В ряде исследований сообщается о том, что высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с истинной полицитемией может быть связана не только с повышенными значениями гематокрита, но и с имеющимися у них АГ и поражением органов-мишеней [R.Marchioli et al., 2013; T.Rusak et al., 2014]: гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической дисфункцией миокарда, легочной гипертензией. Действительно, недавно установлено, что в когорте пациентов с истинной полицитемией, условно отнесенных к группе низкого риска будущих сосудистых осложнений, среди всех сердечно-сосудистых факторов риска именно АГ имела наиболее значимую прогностическую роль в отношении частоты артериальных тромбозов. Так, T.Barbui et al (2017) показано, что среди пациентов с истинной полицитемией встречаемость артериальных тромбозов у нормотензивных лиц была вдвое ниже, чем в группе пациентов с документированной АГ, причем различия в прогнозе становились очевидными уже через 4 года наблюдения.

Все эти данные обосновывают важность оценки у пациентов с истинной полицитемией особенностей АГ, включая состояние суточного профиля артериального давления (АД), что до сих пор остается недостаточно изученным. Имеются лишь единичные сведения об уменьшении суточной вариабельности АД на фоне нарушений симпатической регуляции в этой когорте больных.

Оценка морфологии и функции ЛЖ потенциально способна установить дополнительные механизмы, участвующие в патологическом воздействии истинной полицитемии на сердечно-сосудистую систему. Тем не менее, литературные данные, отражающие взаимосвязь истинной полицитемии с нарушениями функции миокарда ЛЖ, ограничиваются лишь единичными публикациями [М.Каурак et al., 2011; J.E.Sharman et al., 2009], тогда как состояние показателей деформации миокарда ЛЖ у этой категории пациентов в мире практически не изучалось: доступна лишь одна публикация польских авторов [P.Dobrowolski et al., 2017], а в Российской Федерации таких исследований до настоящего времени не проводилось.

Вместе с тем, как известно, технология недоплеровского изображения миокарда обеспечивает высокую точность измерений для количественной оценки глобальной и регионарной функции ЛЖ, дает возможность получать информацию о направлении и скорости движения миокарда на протяжении всего сердечного цикла и рассчитать параметры, отражающие наиболее ранние нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ [М.Н.Алехин, 2017; В.Х.Сохибназарова с соавт., 2018]. Проведенные исследования продемонстрировали, что глобальный продольный стрейн может рассматриваться как количественный индекс глобальной систолической функции ЛЖ, а его снижение — как индикатор ишемии, гипоксии, гипертрофии, инфильтрации миокарда, действия кардиотоксичных препаратов, отторжения миокарда и тяжелых системных заболеваний [А.Н.Рябиков с соавт., 2019].

До настоящего времени в литературе отсутствуют данные о характере изменений параметров глобальной деформации миокарда ЛЖ в зависимости от стадии истинной полицитемии и наличия у этих пациентов АГ; не разработаны критерии диагностики характерной для истинной полицитемии вторичной кардиомиопатии; не установлены критерии прогнозирования ее развития.

Хотя в когорте больных истинной полицитемией проведено значительное число исследований, посвященных изучению электрофизиологических параметров сердца, многие аспекты этой проблемы до сих пор не решены. В литературных источниках сообщается об изменениях у этой категории больных показателей variability ритма сердца, увеличении продолжительности электрической систолы желудочков, обнаружении поздних потенциалов желудочков, однако комплексных исследований по изучению нарушений ритма сердца, маркеров электрической нестабильности миокарда в зависимости от стадии заболевания не проводилось. Не предпринималось и исследований, в которых бы у пациентов с истинной полицитемией проводилось изучение потенциальных взаимосвязей электрофизиологических параметров с состоянием глобальной деформации миокарда ЛЖ.

На основании всего вышесказанного, тема диссертационной работы П.О.Горского, основной целью которого является поиск предикторов развития вторичной кардиомиопатии у больных истинной полицитемией и определение неинвазивных маркеров ее ранней диагностики, которые потенциально могут быть использованы для своевременного выявления и превентивного лечения этого осложнения, представляется весьма актуальной и важной в медико-социальном и научно-практическом отношении.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов**

Достаточный объем материала, включающий данные 63 пациентов с истинной полицитемией и 52 добровольцев группы контроля, продуманный

дизайн, использование корректных методов верификации истинной полицитемии и исключения другой потенциальной патологии сердца, использование современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам и выполненным на сертифицированном оборудовании, адекватная статистическая обработка материала позволила автору получить достоверные научные результаты о роли нарушений электрофизиологических показателей сердечного ритма, характера изменений суточного профиля АД и ремоделирования миокарда в развитии вторичной кардиомиопатии у пациентов с истинной полицитемией.

Автор использовал материалы современных литературных источников для обоснования цели исследования, основных методологических подходов и обсуждения полученных результатов. Формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций является в должной степени аргументированной и соответствует поставленным задачам и полученным результатам.

Результаты проведенного исследования были представлены и обсуждены на региональных и всероссийских конференциях.

### **Научная новизна исследования полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна фактов, полученных соискателем в ходе диссертационного исследования, сомнений не вызывает. Проведенный автором анализ по изучению структурно-функциональных нарушений сердца у пациентов с истинной полицитемией и поиску прогностически значимых факторов формирования вторичной кардиомиопатии у этой категории больных позволил получить ряд новых научных сведений.

Впервые установлено, что у пациентов с истинной полицитемией с увеличением стадии заболевания нарастало количество суправентрикулярных и желудочковых аритмий, а также происходило ухудшение исследованных электрофизиологических параметров сердца.

Получены новые данные о наличии у пациентов с истинной полицитемией АГ, оцененной по данным суточного профиля АД. Впервые показано, что если при I стадии заболевания АГ у пациентов не выявляется, то при IIА стадии она регистрируется в 73,9% случаев, а при IIБ стадии – у всех обследованных больных. Новизной отличается и установление автором особенностей суточного профиля АД у пациентов с истинной полицитемией: в сравнении с группой контроля, для этой категории больных характерным является, преимущественно, лабильная систолическая АГ в дневное время и лабильная систоло-диастолическая АГ в ночное время с высокой скоростью утреннего подъема систолического и диастолического АД.

Впервые с помощью методов импульсно-волновой и тканевой доплер-эхокардиографии показаны особенности формирования диастолической дисфункции миокарда у пациентов с истинной полицитемией в зависимости от стадии заболевания. Выявлено снижение систолических скоростей в точках митрального и трикуспидального клапанов на II стадии развития истинной полицитемии, что указывает на раннее формирование начальных проявлений систолической дисфункции сердца у этой категории пациентов.

Несомненной новизной характеризуются полученные с помощью оценки глобальной и циркулярной деформации миокарда ЛЖ данные о том, что нарушения его сократительной функции у подавляющего большинства пациентов (92,6%) происходят уже на самой ранней стадии развития заболевания. На основании комплексного исследовательского подхода автором впервые разработаны предикторы развития систолической дисфункции миокарда у больных истинной полицитемией.

Диссертация Горского П.О. не содержит заимствованного материала без ссылки на автора и источник заимствования, и не включает результатов научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов.

### **Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций**

Основными результатами работы являются сделанные автором выводы о характере морфо-функциональных нарушений миокарда у пациентов с

истинной полицитемией и определении прогностических факторов формирования вторичной кардиомиопатии у этой категории больных.

Теоретическая значимость работы обусловлена выявлением особенностей изменений электрофизиологических показателей, характера аритмий и состояния суточного профиля АД у пациентов с истинной полицитемией на разных стадиях заболевания, а также их взаимосвязей со структурно-функциональными нарушениями миокарда ЛЖ. В работе раскрывается роль нарушений движений фиброзных колец клапанов сердца в формировании глобальной диастолической дисфункции миокарда на разных стадиях развития истинной полицитемии. Приоритетными результатами исследования являются данные о раннем в течении истинной полицитемии субклиническом нарушении сократительной способности миокарда, а также разработанные автором диагностические и прогностические критерии нарушений глобальной продольной деформации ЛЖ, что позволило создать удобную программу-калькулятор для ранней диагностики вторичной кардиомиопатии у пациентов с истинной полицитемией.

Обоснована необходимость проведения комплексного обследования всех пациентов с истинной полицитемией, включающее суточное мониторирование АД и ЭКГ, эхокардиографическое исследование с оценкой диастолической функции ЛЖ, глобальной продольной и циркулярной деформации ЛЖ. Полученные автором данные о нарушении у пациентов с истинной полицитемией параметров глобальной продольной и циркулярной деформации ЛЖ на начальной стадии заболевания, наряду с установленными предикторами этого осложнения, в дальнейшем могут явиться обоснованием для стратификации пациентов по риску формирования вторичной кардиомиопатии и разработки персонализированного подхода к ведению таких пациентов, направленного на профилактику этого осложнения.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в качестве обучающего материала на кафедрах терапевтического профиля,

функциональной диагностики, а также в специализированных учреждениях здравоохранения.

Все вышеперечисленное свидетельствуют о высокой степени научной и практической значимости диссертационной работы.

### **Оценка содержания работы, ее завершенности в целом**

Диссертация П.О. Горского имеет традиционное изложение материала и состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, двух глав с результатами собственных исследований и их обсуждением, содержит выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы и список сокращений.

Диссертация изложена на 169 страницах компьютерного текста, содержит достаточное количество таблиц и рисунков, которые в полной мере отражают содержание работы. Список литературы представлен 153 цитируемыми работами, из которых 102 источника - на русском и 51 - на английском языке.

Введение, согласно требованиям ВАК РФ, содержит сведения об актуальности темы проведенного исследования, цели, задачах, степени разработанности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости работы, основных положениях диссертации, выносимых на защиту, внедрении результатов в практику. Цель и задачи сформулированы четко. Материалы диссертации обсуждены, в том числе на конференциях всероссийского уровня с международным участием. По материалам исследования подготовлены 7 публикаций, из них 4 – в журналах, входящих в перечень ВАК РФ; разработана одна программа для ЭВМ.

**Обзор литературы** отражает современные представления об этиологии, распространенности, клинической картине и классификации истинной полицитемии, характеризует нерешенные вопросы этой проблемы и логично подводит к цели диссертационной работы.



Подробно освещены имеющиеся к настоящему времени сведения о сердечно-сосудистых осложнениях, характерных для пациентов с истинной полицитемией, и в частности, о распространенности и клинко-патогенетических аспектах нарушений ритма сердца, АГ, особенностях ремоделирования миокарда и функциональных изменениях сердца при данной патологии. Описан вклад дисбаланса вегетативной нервной системы в регуляцию сердечного ритма у этой категории больных в виде активации симпатических влияний, увеличения продолжительности интервала QT и появления поздних потенциалов желудочков.

Отражена недостаточность сведений о нарушениях параметров глобальной продольной и циркулярной деформации левого желудочка у пациентов с истинной полицитемией в зависимости от стадии заболевания, их роли в формировании полицитемической кардиомиопатии, отсутствие четких диагностических критериев этого осложнения.

**Во второй главе** представлены клиническая характеристика больных и лиц группы контроля, дизайн исследования, критерии включения и исключения. Описаны используемые клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Для обработки полученных результатов применены непараметрические методы статистики, регрессионный анализ и построение нейронной сети.

**В главе результатов собственных исследований** представлены выявленные особенности нарушений ритма сердца у больных истинной полицитемией, изменения параметров variability ритма сердца, поздних потенциалов желудочков, длительности интервала QT в зависимости от стадии заболевания. Детально описаны показатели 24-часового мониторирования АД, его патологических суточных профилей, частота встречаемости АГ при данной патологии. Приведены сведения о характере и частоте встречаемости у обследованных пациентов сердечно-сосудистых нарушений и, в том числе, изменений глобальной продольной и циркулярной деформации ЛЖ. На основании изученных клинических, лабораторных,

инструментальных показателей с помощью регрессионного анализа разработаны критерии прогнозирования вторичной кардиомиопатии у пациентов с истинной полицитемией.

**Выводы и практические рекомендации** соответствуют поставленным задачам, представляются обоснованными и вытекают из всестороннего обсуждения полученных результатов с привлечением современных литературных источников.

**Основные положения исследования** могут быть внедрены в практику профильных лечебно-профилактических учреждений для использования в клинической практике с целью персонализации прогнозирования риска развития вторичной кардиомиопатии.

Диссертационная работа написана грамотным литературным языком, читается легко и с интересом. Автореферат отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствие с общепринятыми требованиями. По материалам диссертационного исследования опубликованы 7 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 1 статья – в журнале из перечня изданий, входящих в международную базу цитирования SCOPUS. Зарегистрирована 1 Программа ЭВМ (Свидетельство регистрации № 2022617565 от 22.04.2022г.).

Замечаний принципиального характера к работе нет. Среди непринципиальных замечаний и предложений хотелось бы отметить следующие:

1. По понятным причинам наличие ИБС было критерием исключения из исследования, для чего, как указывается, были использованы нагрузочные стресс-тесты и коронароангиография, однако не ясно, у какой доли пациентов были проведены эти исследования;
2. На стр.39 автор указывает, что «Исследований по определению глобальной деформации миокарда у пациентов с истинной полицитемией в

доступной литературе нам не встретилось..», хотя в открытом доступе имеется, как минимум одно исследование польских авторов от 2017 года: P.Dobrowolski et al. Reduced left ventricular strain is related to blood parameters in patients with polycythemia vera. International Journal of Cardiology 2017; 226: 34–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.048, в котором у пациентов с истинной полицитемией документировано снижение стрейна ЛЖ в продольном, циркулярном и радиальном направлениях, а также продемонстрированы взаимосвязи выявленных нарушений глобальной деформации ЛЖ с показателями реологии крови.

3. В диссертации не приводятся данные корреляционного анализа потенциальных взаимосвязей между исследованными показателями функции миокарда желудочков, а потому не ясен характер взаимодействия между параметрами диастолической функции миокарда и состоянием глобальной продольной деформации ЛЖ.

4. Отсутствуют данные об информационной полноте построенных прогностических моделей логистической регрессии, что оценивается, как минимум, по величине коэффициента псевдодетерминации  $R^2$  более 0,6.

5. В главе 3.4. аббревиатура LAV (объем левого предсердия) ошибочно обозначается как размер левого предсердия. Кроме того, в работе первоначально имелся ряд неточностей при описании статистических методов исследования, что было исправлено после обсуждения с оппонентом на этапе доработки рукописи.

В качестве пожелания: в дальнейшем представляется перспективным оценка стрейна предсердий и исследование взаимосвязей между показателями реологии крови, суточного профиля АД, состоянием структурных параметров миокарда и нарушением глобальной продольной деформации ЛЖ для более детального изучения патофизиологических механизмов формирования вторичной кардиомиопатии миокарда у пациентов с истинной полицитемией. Следует заметить, что вышеуказанные замечания не снижают ценности проведенного исследования, а

представленная диссертация заслуживает самой положительной оценки и одобрения.

При изучении диссертации возникли вопросы уточняющего и дискуссионного характера:

1. Какие именно патофизиологические нарушения автор подразумевает под употребляемым им термином «вторичная кардиомиопатия» при истинной полицитемии? Этот термин в работе никак не интерпретируется, но является зависимой переменной при создании одной из прогностических моделей. Рассматривает ли автор снижение глобальной продольной деформации ЛЖ в качестве одного из признаков вторичной кардиомиопатии при истинной полицитемии?

2. По каким причинам в работе рассматриваются две математические модели, одна из которых прогнозирует развитие вторичной кардиомиопатии, а другая - снижение глобальной продольной деформации у пациентов с истинной полицитемией? Различаются ли, с точки зрения автора, механизмы развития диастолической дисфункции миокарда ЛЖ и нарушений глобальной продольной деформации у этой категории пациентов? Если да, то с чем связано, по мнению автора, формирование диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с истинной полицитемией?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация П.О. Горского «Морфофункциональные нарушения сердца у больных истинной полицитемией: ранняя диагностика и прогнозирование», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по изучению особенностей морфофункциональных нарушений миокарда у больных истинной полицитемией и прогнозированию у них ранних признаков вторичной кардиомиопатии, что соответствует п. 2 - изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с

использованием лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследования и п. 3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки). По актуальности, объему и новизне полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук,  
профессор, ведущий научный сотрудник  
отделения атеросклероза  
и хронической ишемической болезни сердца  
Научно-исследовательский институт кардиологии –  
филиал Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»  
(НИИ кардиологии Томского НИМЦ)  
Кошельская Ольга Анатольевна



ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012,  
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,  
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Подпись профессора Кошельской О.А. заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ  
кандидат биологических наук  
Хитринская Ирина Юрьевна



подпись

«31» мая 2023г.