

ОТЗЫВ

**официального оппонента академика Российской академии наук,
доктора медицинских наук, профессора
Бойцова Сергея Анатольевича
на диссертацию Емелиной Елены Ивановны
«Ранняя диагностика и лечение поражений сердца,
возникающих при противоопухолевой терапии»,
представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология**

Актуальность темы

До настоящего времени не исследована роль активного выявления и своевременного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы у онкологических больных во время противоопухолевой терапии и после ее окончания.

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов, предназначенных для долгосрочного применения, вызывает большую настороженность и требует особого кардиологического сопровождения пациентов. Появляется все больше таргетных средств для длительного использования, среди которых ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, применяемый для лечения В-клеточных злокачественных новообразований. Токсическое воздействие ибрутиниба на сердечно-сосудистую систему с развитием фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии (АГ) определило необходимость новых проспективных исследований.

Не исследована возможность долгосрочного применения антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на лечении ибрутинибом, с учетом особых рисков кровотечения, обусловленных самим онкологическим заболеванием и проводимой таргетной терапией с развитием тромбоцитопатии. Кроме того, не изучена возможность эффективного лечения АГ с достижением целевых значений АД, учитывая кардиотоксическое воздействие ибрутиниба. Также не исследовано влияние результатов лечения АГ на прогноз пациентов,

получающих таргетную терапию ибрутинибом в рамках проспективного долгосрочного наблюдения.

Кардиотоксичность антрациклинов изучается достаточно давно, однако многие вопросы остались неисследованными. Не известны особенности ремоделирования сердца при значительном снижении фракции выброса левого желудочка (ФВлж) у этих больных, имеющих сложности медикаментозного ведения и серьезный прогноз. В отдаленном периоде не оценивалась систолическая функция у пациентов, перенесших доксорубин-содержащую химиотерапию без снижения ФВлж.

Научная новизна и практическая значимость результатов

В проведенном исследовании впервые продемонстрирована возможность статистически значимого увеличения 5-летней общей выживаемости и снижения смертности больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, при достижении у них устойчивых целевых показателей АД. Проводимый активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни больных с ХЛЛ, умерших от всех причин.

В условиях активного кардиомониторинга продемонстрирована возможность долгосрочного применения ПОАК у больных ХЛЛ и ФП, получающих ибрутиниб, без развития больших кровотечений, несмотря на имеющийся повышенный риск геморрагических осложнений. Показано, что выявленные при суточном ХМ короткие эпизоды быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма менее 30 сек, являются предикторами возникновения ФП у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом.

Выявлено, что тяжелая аКМП с низкой ФВлж имеет особый фенотип с нормальными размерами и объемами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка. Продemonстрировано, что у 1/3 пациентов, которые перенесли антрациклин-содержащую химиотерапию без

проявлений кардиотоксичности, в отдаленном периоде отмечается малосимптомное снижение ФВлж до 48 – 53%, что требует дальнейшего регулярного мониторингирования систолической функции левого желудочка у этих больных для своевременного назначения кардиотропной терапии и предотвращения ХСН, имеющей у этих пациентов тяжелый прогноз.

В результате проведенной диссертационной работы решены существовавшие проблемы ведения больных ХЛЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями – как уже имеющимися, так и возникающими во время проведения таргетной терапии ибрутинибом. Показана важность активного кардиомониторинга с дистанционным контролем больных ХЛЛ, обеспечивающего раннюю диагностику и эффективное лечение сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с учетом кардиотоксичности этого варианта противоопухолевой терапии. Выявлены факторы риска и предикторы возникновения ФП у пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Показано прогностическое влияние эффективного лечения АГ у больных с ХЛЛ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом, с увеличением пятилетней общей выживаемости этих пациентов. Проведение активного кардиомониторинга позволило достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных ХЛЛ: у 97,1% женщин и 85,7% мужчин, что указывает на важность использования в клинической практике такого варианта наблюдения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Настоящая диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне. Клиническое исследование состояло из 2 направлений - проведения 5-летнего кардиологического сопровождения онкологических пациентов, находившихся на постоянной таргетной терапии и этапного обследования больных, получавших курсовую антрациклин-содержащую химиотерапию. Обоснованность и достоверность полученных

результатов подтверждается полнотой изложенного материала, объемом выборки, использованием адекватных поставленным задачам методов исследования и статистического анализа данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация Емелиной Елены Ивановны оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ. Работа изложена на 369 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 77 рисунками. Текст диссертационного исследования состоит из введения, 8 основных глав, включающих обзор литературы, описание дизайна и методов исследования, результатов собственного исследования, представленного в 5 главах, обсуждения полученных данных. В работе представлены выводы, практические рекомендации, описание перспектив дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, приложение.

Во введении автором изложена актуальность темы диссертации, научная новизна, практическая значимость, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту и сведения об апробации полученных результатов.

В первой главе, обзоре литературы, представлен глубокий анализ имеющихся к настоящему времени публикаций по сердечно-сосудистым осложнениям у онкологических больных, находящихся на противоопухолевом лечении. Проанализированы проблемы кардиотоксичности инновационного препарата таргетной терапии - ингибитора тирозинкиназы Брутона, показавшего свою высокую эффективность в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) – самого частого лейкоза у взрослых. Обозначена необходимость решения проблемы эффективного лечения АГ и долгосрочного применения ПОАК у больных с ХЛЛ и ФП в условиях особых рисков кровотечений.

Представлено состояние проблемы антрациклиновой кардиотоксичности с неисследованными аспектами поражения сердечно-сосудистой системы

доксорубицином, широкое применение и высокая эффективность которого требует решения существующих вопросов ранней диагностики и кардиологического сопровождения этих больных, в том числе после успешного завершения противоопухолевой терапии.

Последовательность и качество изложенного материала свидетельствуют о глубоких знаниях диссертанта в области кардиологии и способности критически подходить к анализу научных данных. Также диссертантом четко и понятно изложены неизученные аспекты в исследуемой проблеме, которые послужили предпосылками для планирования и проведения диссертационного исследования и полностью обосновывают его актуальность.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы, применяемые в ходе исследования, отражена общая структура диссертации, изложены критерии включения и невключения пациентов, их характеристики. Подробно описаны применяемые методы обследования и статистического анализа данных.

Результаты собственного исследования представлены в 5 главах, раскрывающих детальную информацию о проведенном исследовании.

В 3 главе, посвященной клиническому мониторингу больных с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, приведены данные о кардиальном статусе обследованных больных ХЛЛ, их некардиальной коморбидности, а также данные оценочных тестов и опросников.

В главе 4 описаны данные о нарушениях ритма и проводимости у больных ХЛЛ, получавших таргетную терапию ибрутинибом. Приведены результаты оценки риска кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, получающих антикоагулянтную терапию и данные о геморрагических проявлениях у больных ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК.

Глава 5 посвящена больным с ХЛЛ и АГ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом, индуцирующим АГ. Представлена общая характеристика больных ХЛЛ и АГ, находящихся на активном

кардиомониторинге и стандартном наблюдении, а также динамика показателей СМАД у этих больных. Проведено сравнение результатов антигипертензивной терапии по показателям СМАД у больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом и у пациентов с АГ в общей популяции. Продемонстрированы результаты лечения больных с ХЛЛ и АГ в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения.

В 6 главе тщательно проанализированы факторы, оказавшие влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Представлена общая выживаемость исследуемых пациентов в зависимости от немодифицируемых факторов, а также коморбидности и хрупкости. Показаны результаты влияния кардиомониторинга на общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих долгосрочную таргетную терапию ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью.

Приведены данные об общей выживаемости и смертности больных с ХЛЛ и АГ. Проанализировано влияние систолической функции и нарушений ритма у исследуемых больных на их общую выживаемость. Кроме того, продемонстрированы результаты многофакторного анализа общей выживаемости больных ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом.

Глава 7 посвящена антрациклиновой кардиотоксичности с результатами оценки систолической функции левого желудочка в отдаленном периоде у онкологических больных без признаков поражения сердца во время проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии. Продемонстрированы варианты развития тяжелой антрациклиновой кардиотоксичности. Представлены данные о ремоделировании сердца у больных с антрациклиновой кардиомиопатией и низкой систолической функцией левого желудочка.

В главе 8 «Обсуждение», автором представлен глубокий анализ полученных в ходе исследования данных и сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, научно-обоснованы и полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Емелиной Елены Ивановны на тему «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии», представленному на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, не имеется.

Заключение

Диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны на тему «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – эффективного лечения АГ у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом, индуцирующим АГ; показано значимое увеличение 5-летней общей выживаемости у больных ХЛЛ, достигших устойчивых целевых значений АД. Проводимый в исследовании активный кардиомониторинг позволил в 2 раза увеличить продолжительность жизни больных ХЛЛ, по сравнению с пациентами, наблюдавшимися в группе стандартного наблюдения. Показана возможность долгосрочного использования ПОАК у больных с ХЛЛ и ФП без развития больших кровотечений в условиях активного кардиомониторинга, несмотря на повышенный риск геморрагических проявлений, связанный с самим ХЛЛ и развитием тромбоцитопатии при использовании таргетной терапии ибрутинибом. В результате сравнительного исследования, потребовавшего тщательного подбора

больных, не имеющих коморбидности, способной оказать влияние на показатели ремоделирования, выделен фенотип антрациклиновой кардиомиопатии, определяющий прогностически тяжелое течение заболевания.

С учетом актуальности, объема проведенной работы, научной новизны и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п.9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №355 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 докторским диссертациям, а автор работы заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:
академик РАН, профессор,
генеральный директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук

Сергей Анатольевич Бойцов

«15» апреля 2025 года



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А
Тел. +7 (495)150-44-19; E-mail: info@cardioweb.ru