

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Чомахидзе Петра Шалвовича 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 диссертационной работы

Вопросы кардиологической оценки онкологического пациента и предстоящего противоопухолевого лечения с своими особенностями нежелательных кардиальных эффектов становятся все более актуальными при постоянном увеличении противоопухолевых средств, демонстрирующих высокую эффективность, но обладающих кардиотоксичностью. Разнообразие вариантов поражения сердечно-сосудистой системы, которые могут развиваться и во время лечения, и в разные сроки после его окончания, требует проведения исследований у разных групп онкологических больных при использовании различных противоопухолевых режимов.

Решение проблем кардиотоксичности затрагивает этапы профилактики, а также ранней диагностики и эффективного лечения возникших изменений сердечно-сосудистой системы. Несмотря на появление новых средств, целью создания которых было не только увеличение эффективности, но и минимизация побочных эффектов, инновационные разработки не освободились от нежелательных эффектов, среди которых особое внимание направлено на кардиотоксичность. Все более активно в клинической практике применяется таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом, показавшая свою высокую эффективность в лечении В-

клеточных злокачественных новообразований. Однако, кардиотоксичность с развитием фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии (АГ) стала угрозой прерывания и отмены этого варианта противоопухолевой терапии, что обозначило необходимость специализированных кардиологических исследований и решения проблем ведения этих пациентов, с оценкой возможностей эффективного лечения.

Сложности своевременной диагностики антрациклиновой кардиотоксичности определяются вариабельностью дебюта заболевания, с возможностью развития тяжелой кардиомиопатии в отдаленном периоде, смазанностью клинической картины, что усугубляется неизвестными особенностями ремоделирования сердца у таких больных и отсутствием оценки систолической функции у пациентов после успешного завершения доксорубицин-содержащей химиотерапии. Важны данные исследований с долгосрочным наблюдением пациентов после окончания противоопухолевого лечения с доксорубицином, а также выделение преобладающего фенотипа тяжелой антрациклиновой кардиомиопатии с обозначением ее отличий на момент обращения в соответствии с современными позициями диагностики.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация выполнена на современном научно-методическом уровне, четко сформулирована цель и задачи исследования. Разработанный дизайн диссертационной работы позволил получить результаты в соответствии с поставленной целью и задачами, использованы адекватные методы обследования, статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений. Основные положения диссертации базируются на достаточном материале, тщательном статистическом анализе, что свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна полученных результатов

В результате диссертационного исследования впервые продемонстрирована возможность значимого увеличения общей 5-летней выживаемости и снижения смертности больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, при достижении у них устойчивых целевых показателей АД.

Проведение 5-летнего проспективного исследования с жесткими конечными точками показало, что активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни больных с ХЛЛ, умерших от всех причин.

Получены данные о том, что короткие эпизоды быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма менее 30 сек, выявленные при суточном холтеровском мониторировании, являются предикторами возникновения ФП в условиях ее индукции ибрутинибом у больных ХЛЛ.

Представлен особый фенотип тяжелой доксорубициновой кардиомиопатии с низкой ФВлж, характеризующийся нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.

Показано, что у 1/3 взрослых пациентов, не имевших признаков кардиотоксичности в период антрациклин-содержащей химиотерапии, в отдаленном периоде отмечается снижение систолической функции левого желудочка сердца.

Научно-практическая значимость работы

Полученные в результате диссертационной работы данные имеют очевидную научно-практическую ценность. 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. Продemonстрирована возможность долгосрочного применения ПОАК у пациентов с ХЛЛ и ФП совместно с

таргетной терапией ибрутинибом, несмотря на повышенный риск кровотечений. Обеспеченный дистанционный врачебный контроль в рамках активного кардиомониторинга продемонстрировал важность непрерывной оценки геморрагических проявлений у больных ХЛЛ и ФП, для своевременной коррекции антикоагулянтной терапии, что позволило избежать больших кровотечений и геморрагических проявлений, требующих госпитализации. 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.

В результате оценки отдаленных результатов после успешно проведенной доксорубицин-содержащей химиотерапии продемонстрировано, что у 1/3 пациентов отмечается малосимптомное снижение ФВлж до 48 – 53%, что подчеркивает необходимость регулярного, долгосрочного контроля систолической функции левого желудочка у этих больных для своевременного назначения кардиотропной терапии и предотвращения развития ХСН.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны изложена в традиционном стиле на 369 страницах, состоит из 8 глав - введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов собственных исследований, изложенных в 5 главах, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 77 рисунками. Содержание и структура диссертации соответствует общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

В разделе “Введение” автором четко сформулированы цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы. В 1 главе подробно изложены современные аспекты исследуемых вопросов с описанием проблем кардиотоксичности противоопухолевых препаратов, применяемых для

химиотерапии, а также новых разработок таргетной терапии. Показана важность решения проблем антрациклиновой кардиотоксичности. До настоящего времени доксорубицин остается основой многих высокоэффективных схем химиотерапии, однако, остается неизученным фенотип антрациклиновой кардиомиопатии, развитие которой определяет большие сложности в проведении лечения быстро прогрессирующей ХСН и серьезный прогноз этих больных. Кроме того, проблема отсроченной кардиотоксичности после применения доксорубицин-содержащей химиотерапии, также требует длительного наблюдения пациентов после успешного завершения противоопухолевого лечения.

Продемонстрировано увеличение вариантов кардиотоксического воздействия противоопухолевых препаратов с появлением новых разработок таргетной терапии, среди которых ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, индуцирующий у больных ФП и АГ. Необходимость длительного использования ибрутиниба с его ежедневным применением в течение многих лет, ставит новые задачи для кардиологов с необходимостью учитывать не только особенности противоопухолевого режима с его эффектами кардиотоксичности, длительности непрерывного приема, но и особенности онкологического заболевания, влияющие на возможности кардиопротективной терапии.

Обоснована необходимость результатов новых исследований, направленных на специализированную кардиологическую оценку и решение проблем токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему используемых вариантов противоопухолевого лечения. Глава написана доступным литературным языком, свидетельствует об обширных знаниях и эрудированности автора в исследуемой тематике.

Во 2 главе представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов. Дана характеристика применяемых методов статистической обработки данных.

Полученные результаты подробно описаны в 5 главах – приведены данные клинического мониторинга больных, с оценкой не только кардиального статуса, но и некардиальной коморбидности, хрупкости, результатов оценочных тестов и опросников. Представлены результаты лечения больных с ХЛЛ и АГ в условиях активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения. Подробно описано ведение больных с ХЛЛ и ФП, получавших антикоагулянтную терапию, с непрерывной оценкой всех возникавших геморрагических проявлений.

Благодаря 5-летнему проспективному исследованию с достижением жестких конечных точек, автору удалось ответить на вопросы влияния на общую выживаемость эффективного лечения АГ. Представлены результаты многофакторного анализа 5-летней общей выживаемости больных ХЛЛ, показавшие важнейшую роль достижения устойчивых целевых значений АД у пациентов с ХЛЛ и АГ. Кроме того, в результате исследования показано значимое увеличение продолжительности жизни больных ХЛЛ, наблюдавшихся в условиях активного кардиомониторинга.

При изучении проблем антрациклиновой кардиотоксичности в соответствии с поставленными задачами, проведено сравнительное исследование, включавшее пациентов с тяжелой антрациклиновой и дилатационной кардиомиопатией, позволившее выделить особый фенотип поражения сердца после применения доксорубицин-содержащей химиотерапии. Автором представлены клинические примеры, демонстрирующие возможные варианты поражения сердечно-сосудистой системы и сложности ведения этих больных. С привлечением возможностей поперечного и продольного исследований, получены результаты оценки систолической функции левого желудочка в отдаленном периоде у онкологических больных, не имеющих снижения ФВлж во время проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии.

В главе “Обсуждение” детально и поэтапно сопоставлены полученные автором результаты с данными других отечественных и зарубежных работ по

изучаемой тематике. Выводы соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из полученных результатов исследования и всего предшествующего изложения диссертации. Практические рекомендации также обоснованы полученными в работе данными.

По теме диссертации опубликовано 56 печатных работ, из них 25 в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты работы многократно представлены автором на российских и международных конгрессах и конференциях.

Замечания

Принципиальные замечания, которые могли бы повлиять на положительную оценку диссертационной работы, отсутствуют.

Заключение

Диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны «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, выполненной на высоком научно-методическом уровне, содержащей решения актуальных для практической кардиологии проблем – получены важные результаты о влиянии варианта кардиологического наблюдения на продолжительность жизни исследуемых пациентов, которая оказалась в 2 раза больше у больных ХЛЛ, наблюдавшихся в группе активного кардиомониторинга с дистанционным контролем по сравнению с группой стандартного наблюдения. Продолжительность исследования с достижением жестких конечных точек позволила продемонстрировать значимое увеличение 5-летней общей выживаемости больных ХЛЛ при эффективном лечении АГ, вне зависимости от времени ее

возникновения – до начала противоопухолевой терапии или во время таргетной терапии ибрутинибом, индуцирующим АГ. Важно, что исследование проведено с учетом и анализом всех прогностически важных кофакторов, способных оказать влияние на общую выживаемость больных.

В условиях активного кардиомониторинга продемонстрирована возможность долгосрочного использования ПОАК, несмотря на повышенный риск кровотечений у больных ХЛЛ, получающих длительную таргетную терапию ибрутинибом, вызывающим тромбоцитопатию.

В результате проведенного сравнительного исследования двух групп сложных для подбора больных с тяжелой антрациклиновой и дилатационной кардиомиопатией с ФВлж < 40%, выделен фенотип кардиомиопатии, развивающейся у больных после доксорубицин-содержащей химиотерапии. Пациенты подобраны таким образом, что продолжительность течения ХСН была одинаковой, что позволило исключить влияние этого фактора на показатели ремоделирования. Кроме того, учитывая гендерные особенности, проведено сравнение отдельно в группах мужчин и женщин с результатами, аналогичными общей группе. Необходимо отметить, что набор пациентов с тяжелой антрациклиновой и дилатационной кардиомиопатией, не имеющих коморбидности, влияющей на параметры ремоделирования, является непростой задачей, которая была реализована в представленном исследовании. В результате показано, что фенотип антрациклиновой кардиомиопатии имеет особые характеристики, ранее не исследованные – значительное снижение ФВлж развивается у пациентов при отсутствии дилатации камер сердца или ее умеренной дилатации левых отделов, при нормальных размерах правого желудочка и предсердия.

Таким образом, с учетом актуальности, научной новизны и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны 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:

профессор кафедры кардиологии,
функциональной и ультразвуковой диагностики
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, доцент

Петр Шалвович Чомахидзе

«18» апреля 2025 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
телефон: +7 (495) 609 -14 -00, e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru