

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой
госпитальной терапии имени В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский Медицинский Университет» Минздрава России
Фомина Игоря Владимировича 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

Применяемые противоопухолевые средства способны оказывать различные токсические воздействия на сердечно-сосудистую систему. Известно, что кардиальные осложнения могут развиваться не только остро во время лечения, но и после его завершения. Кардиотоксичность стала основным прогностическим побочным эффектом противоопухолевой терапии, создавая сложности ее успешному проведению. Кроме того, возникшие сердечно-сосудистые изменения оказывают влияние на прогноз пациентов и при успешно завершённом лечении.

Нерешенные проблемы кардиотоксичности касаются, как давно применяемых противоопухолевых препаратов, среди которых – антрациклины, так и новых таргетных средств. Особенности проявлений кардиотоксичности при использовании различных противоопухолевых препаратов, а также коморбидность и высокий риск формирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с разными онкологическими заболеваниями требует изменения тактики их кардиологического ведения, что требует изучения и решения этих актуальных для современной кардиологии задач.

Проведение противоопухолевых режимов, предусматривающих иногда долгосрочный период применения, при имеющейся кардиотоксичности, ставит перед кардиологами задачи изучения способов ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики кардиоваскулярных осложнений в случае

возникающих изменений сердечно-сосудистой системы. При формировании ремиссии онкологического процесса на первый план выступают проблемы кардиотоксичности, что требует разработки новых подходов к кардиологическому сопровождению таких пациентов.

Одним из инновационных препаратов таргетной терапии для долгосрочного использования является ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, показавший высокую эффективность в лечении больных с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ). Однако, применение ибрутиниба привело к развитию кардиотоксичных побочных эффектов: фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии (АГ), что стало значимой проблемой для его применения в реальной клинической практике и определила необходимость проспективных исследований со специализированным кардиологическим сопровождением больных, получающих этот вариант противоопухолевого лечения.

Реальная клиническая практика не имеет доказательств безопасности долгосрочного применения антикоагулянтов у больных с ХЛЛ и ФП, получающих ибрутиниб, так как препарат повышает риски кровотечений и тромбоцитопении. Кроме того, не исследована возможность эффективного лечения АГ в условиях ее индукции при использовании длительной таргетной терапии ибрутинибом. Также не изучено влияние результатов лечения АГ на общую выживаемость и смертность больных ХЛЛ, получающих кардиотоксичный вариант таргетной терапии.

Остались нерешенными важные вопросы токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему при использовании доксорубицин-содержащей химиотерапии. Отсроченное начало антрациклиновой кардиотоксичности, уже после успешного завершения противоопухолевого лечения, определяет проблему своевременной диагностики поражения миокарда. В отдаленном периоде не оценивалась систолическая функция у пациентов, перенесших доксорубицин-содержащую химиотерапию без снижения ФВ ЛЖ.

Известен плохой прогноз пациентов с развившейся кардиомиопатией после применения антрациклинов, а также сложности лечения ХСН у этих

больных, однако, не исследованы особенности ремоделирования сердца у этих пациентов. При невысокой событийности, необходимо изучение фенотипа у пациентов с ХСН, не имеющих коморбидности, способной повлиять на параметры ремоделирования сердца, что требует более глубокого изучения данной категории пациентов.

Научная новизна

В результате проведенного исследования представлен особый фенотип тяжелой доксорубициновой кардиомиопатии с низкой ФВ ЛЖ, 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.

При проведении 5-летнего проспективного исследования с жесткими конечными точками, показано, что проводимый активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни больных с ХЛЛ. Впервые продемонстрирована возможность статистически 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.

Автором показано, что несмотря на индукцию ФП ибрутинибом, риск ее возникновения значительно выше у пациентов с АГ, узловым зобом и принимающих левотироксин. 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.

Продemonстрирована возможность долгосрочного применения ПОАК в условиях активного кардиомониторинга без развития больших кровотечений, несмотря на имеющийся повышенный риск геморрагических осложнений у больных ХЛЛ и ФП, получающих ибрутиниб,

Научно-практическая значимость

В результате 5-летнего проспективного наблюдения и внедренного в исследование активного кардиомониторинга с дистанционным контролем решены существовавшие проблемы ведения больных ХЛЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями – как уже диагностированными до противоопухолевого лечения, так и возникающими во время таргетной терапии ибрутинибом.

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. Показано, что наличие ФП и АГ у больных ХЛЛ не должно ограничивать назначение таргетной терапии ибрутинибом, однако, важно обеспечить непрерывное кардиологическое наблюдение таких пациентов с достижением компенсации имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. 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. Продемонстрирована 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.

Показано прогностическое влияние эффективного лечения АГ у больных с ХЛЛ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом, с увеличением пятилетней общей выживаемости этих пациентов.

Важные данные получены при исследовании антрациклиновой кардиотоксичности. В результате оценки отдаленных результатов, при проведении как поперечного, так и продольного исследования продемонстрировано, что у 1/3 пациентов, которые перенесли доксорубин-содержащую химиотерапию, в отдаленном периоде отмечается малосимптомное снижение ФВлж до 48 – 53%, что обозначает необходимость регулярного, долгосрочного контроля систолической функции левого желудочка у этих больных для своевременного назначения кардиотропной терапии и предотвращения развития ХСН.

Степень достоверности полученных результатов

Диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны выполнена на современном научно-методическом уровне, четко сформулирована цель и задачи исследования, разработан и реализован оригинальный дизайн исследования с применением адекватных методов обследования. Основные положения диссертации базируются на достаточном клиническом материале, тщательном статистическом анализе, что свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны, выполненная по специальности 3.1.20. Кардиология, полностью соответствует дисциплине.

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 369 страницах машинописного текста и состоит из 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.

Во введении логично обоснована актуальность темы и целесообразность проведенного исследования. Ясно сформулирована цель диссертационного исследования. Задачи конкретны, соответствуют цели исследования.

Обзор литературы подробен и всесторонне характеризует современное состояние изучаемой проблемы, обосновывая выбор цели и задач

диссертационного исследования. Автором освещены существующие проблемы кардиотоксичности - как давно применяемой химиотерапии, включающей антрациклины, так и появляющихся новых противоопухолевых препаратов, среди которых ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, показавший свою эффективность в лечении В-клеточных новообразований.

Антрациклины, с преимущественным использованием доксорубина, сохраняют позиции «золотого стандарта» при лечении лимфом и рака молочной железы, что требует подробного исследования проблем кардиотоксичности этого варианта противоопухолевого лечения с изучением возможностей ранней диагностики поражений сердечно-сосудистой системы, направленной на предотвращение прогностически тяжелой ХСН у этих больных.

Появление ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба обозначило ряд новых проблем кардиотоксичности, требующих решения с учетом долгосрочного, в перспективе – пожизненного, применения этого варианта таргетной терапии.

Показана важность исследований, результаты которых позволят ответить на существующие вопросы кардиологического наблюдения онкологических больных, получающих различные варианты противоопухолевого лечения - как курсовой доксорубин-содержащей химиотерапии, так и долгосрочного применения инновационных методов противоопухолевого лечения с использованием ингибитора тирозинкиназы Брутона.

Материал логично изложен автором, что свидетельствует о глубоком осмыслении изученной литературы. Дизайн исследования и методы статистического анализа адекватны, что позволило получить достоверные результаты.

Результаты собственного исследования представлены в 5 главах, каждая из которых подробно демонстрирует данные проведенной диссертационной работы. Подробно представлены данные клинического мониторинга больных с ХЛЛ, их коморбидности, включая некардиальную, а также результаты проведенных оценочных тестов и применяемых опросников. Приведены данные о нарушениях ритма и проводимости у исследуемых больных, результаты оценки

риска кровотечений и возникающих геморрагий у пациентов с ХЛЛ и ФП, получающих ПОАК. Продemonстрированы результаты лечения больных с ХЛЛ и АГ в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения. С учетом индукции АГ ибрутинибом, представлено 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.

Автором тщательно проанализированы факторы, оказавшие влияние на 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Приведены результаты многофакторного анализа общей выживаемости больных ХЛЛ, показавшие важнейшую роль достижения устойчивых целевых значений АД у пациентов с ХЛЛ и АГ. Продemonстрированы результаты влияния кардиомониторинга на 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих долгосрочную таргетную терапию ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью.

Сравнительное исследование, посвященное изучению важных вопросов антрациклиновой кардиотоксичности, позволило получить важные результаты о фенопите кардиомиопатии у пациентов после доксорубицин-содержащей химиотерапии. Кроме того, автором продemonстрированы клинические примеры развития антрациклиновой кардиотоксичности, демонстрирующие разнообразные варианты поражения сердечно-сосудистой системы, включающие не только поражения миокарда, показано различное течение, а также возможности и ограничения в лечении этих больных. Представлены результаты оценки систолической функции левого желудочка в отдаленном периоде после противоопухолевого лечения у онкологических больных, не имеющих снижения ФВ ЛЖ во время проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии.

В обсуждении автором проанализированы основные результаты диссертационной работы, приведено их сравнение с данными отечественных и зарубежных исследований.

Результаты работы обобщены в четко сформулированных выводах и практических рекомендациях, которые полностью соответствуют поставленным

задачам. В целом, изложение материала и результатов диссертационного исследования ясное, логичное и хорошо структурировано. 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, а также 14 зарубежных публикаций.

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 для практической кардиологии задача – показана необходимость в условиях активного кардиомониторинга с дистанционным контролем достигать целевых значений АД у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом до начала противоопухолевой терапии или в период ее проведения со значимым увеличением выживаемости в 2 раза; у пациентов с ХЛЛ и ФП показана возможность долгосрочного использования ПОАК на фоне терапии ибрутинибом; установлен атрациклиновый фенотип кардиомиопатии после доксорубицин-содержащей химиотерапии.

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., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г., № 1786 от 26.10.2023 г., № 62 от 25.01.2024 г., № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор работы заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой

госпитальной терапии и общей врачебной практики

имени В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО

«Приволжский исследовательский

Медицинский университет»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Игорь Владимирович Фомин

Подпись д.м.н., профессора Фомина Игоря Владимировича

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «ПИМУ»

Минздрава России

к.б.н.,



Юлия Андреевна Сорокина

«22» апреля 2025 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский Медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
Тел. +7 (831) 439-09-43; E-mail: rector@pimunn.net