

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Емелиной Елены Ивановны на тему: «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.20. Кардиология

Диссертация Емелиной Елены Ивановны посвящена изучению возможностей ранней диагностики и эффективного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих или возникающих у больных онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевой терапии, обладающей кардиотоксичностью. Исследование проведено в двух группах пациентов, получающих два различных варианта противоопухолевой терапии – больные хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), находившиеся на постоянном, длительном лечении таргетным препаратом - ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом (n=227) и пациенты с раком молочной железы, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, получавшие химиотерапию, включающую антрациклины (n=163).

Автором освещены проблемы как имеющих, так и возникающих сердечно-сосудистых заболеваний во время продолжительной, нередко пожизненной, таргетной терапии, обладающей кардиотоксичностью с развитием артериальной гипертензии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП).

В проведенном исследовании показано, что у 65,9% больных с ХЛЛ АГ имела до начала противоопухолевого лечения, при этом, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, пациенты не имели целевых значений АД. У 12% больных АГ диагностирована во время таргетной терапии ибрутинибом. В проведенной работе была поставлена задача эффективного лечения АГ, независимо от того возникла ли она во время терапии ибрутинибом или имела до его назначения, с учетом эффекта индукции. Для этого была создана система активного кардиомониторинга, позволившая добиться устойчивого целевого АД у 97,1% женщин и 85,7% мужчин.

Было проведено 5-летнее проспективное исследование и автором продемонстрировано высоко статистически значимое увеличение общей выживаемости больных с ХЛЛ и АГ, достигших целевых значений АД по сравнению с теми, у кого они не были достигнуты. Эти закономерности были проверены автором во всех прогностических группах ХЛЛ и подтверждены многофакторным регрессионным анализом, который показал значительное и статистически значимое влияние на общую выживаемость больных с ХЛЛ и АГ достижения целевого АД.

При исследовании средней продолжительности жизни больных ХЛЛ, умерших от всех причин, в группе активного кардиомониторинга она оказалась в два раза больше. Это явилось следствием ранней выявляемости изменений сердечно-сосудистой системы и эффективного лечения больных в группе активного кардиомониторинга, своевременной коррекции антикоагулянтной терапии в условиях непрерывного мониторинга геморрагий при применении ПОАК у больных ХЛЛ, имеющих повышенный риск кровотечений и находящихся на противоопухолевой терапии, вызывающей тромбоцитопатию, выявления значимых нарушений проводимости и своевременной установки ЭКС, а также своевременной реваскуляризации коронарных артерий.

Автором также проведено длительное исследование безопасности применения ПОАК у больных ХЛЛ и ФП при повышенном риске кровотечений, показана возможность применения антикоагулянтов у этой категории пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями, используемыми для общей популяции. Несмотря на известные данные о повышенном риске больших кровотечений у больных ХЛЛ, в том числе без проведения антикоагулянтной терапии, автором продемонстрированы возможности активного кардиомониторинга, позволившего избежать больших кровотечений и длительно применять ПОАК в условиях повышенных рисков геморрагий.

Также интересным и важным является описание автором особого фенотипа доксорубициновой кардиомиопатии и выявление больных в отдаленном периоде после доксорубицин-содержащей химиотерапии с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка сердца и малосимптомной ХСН. Последнее говорит о том, что больные, благополучно прошедшие лечение антрациклинами должны обследоваться с применением эхокардиографии не менее, чем 1 раз в год для предотвращения развития тяжелой аКМП с прогрессирующим течением ХСН, нередко резистентной к стандартной терапии.

Основные положения работы и выводы соответствуют поставленным задачам и полно отображают полученные результаты. Автореферат имеет традиционную структуру, содержит достаточный иллюстративный материал, полно отражает суть исследования, соответствует требованиям ГОСТ.

С учетом актуальности, объема проведенной работы, научной новизны и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны на тему: «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии» 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.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Кубанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО «КубГМУ Минздрава
России»), доктор медицинских наук,
профессор



Виталий Викентьевич Скибицкий

«26» марта 2025г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.В. Скибицкого заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
доктор философских наук, профессор



Татьяна Афанасьевна Ковелина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), 350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, дом 4. Тел.: +7 (861) 268 36 84; e-mail: corpus@ksma.ru, vvsdoctor@mail.ru

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Емелиной Елены Ивановны на тему:
«Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при
противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности**

3.1.20. Кардиология

Диссертационное исследование Емелиной Елены Ивановны посвящено решению проблем кардиологического ведения онкологических пациентов, получающих различные варианты противоопухолевой терапии, обладающей кардиотоксичностью с поражением миокарда, развитием артериальной гипертензии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП), сложностям применения антикоагулянтов в условиях особого риска кровотечений у больных с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), получающих таргетную терапию ингибитором тирозинкиназы брутона ибрутинибом с развитием тромбоцитопатии. Также исследованы нерешенные вопросы антрациклиновой кардиотоксичности, позволяющие внести в алгоритмы ранней диагностики новые данные о фенотипе тяжелой кардиомиопатии после доксорубицин-содержащей химиотерапии и изменениям систолической функции левого желудочка у пациентов без проявлений кардиотоксичности в период проведения противоопухолевой терапии.

Основные положения работы и выводы соответствуют поставленным задачам и полно отображают полученные результаты. Автореферат имеет традиционную структуру, содержит достаточный иллюстративный материал, полно отражает суть исследования, соответствует требованиям ГОСТ.

К достоинствам работы стоит отнести научную новизну и практическую значимость. Продемонстрированы преимущества особого варианта кардиологического наблюдения - активного кардиомониторинга больных, находящихся на длительной противоопухолевой терапии, обладающей кардиотоксичностью.

В исследовании показано, что несмотря на повышенный риск кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, получающих таргетную терапию ибрутинибом, в условиях активного кардиомониторинга возможно долгосрочное применение ПОАК под постоянным дистанционным контролем всех возникающих геморрагических проявлений для своевременной коррекции антикоагулянтной терапии.

Важнейшим результатом исследования явилось продемонстрированное влияние активного кардиомониторинга на общую выживаемость и продолжительность жизни онкологических больных с диагностированным ХЛЛ. Впервые показана 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. Предложенный активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни больных с ХЛЛ. Применение активного кардиомониторинга обеспечило более раннюю диагностику и эффективное лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХЛЛ, находящихся на кардиотоксичной терапии ибрутинибом, что позволило увеличить 5-летнюю общую выживаемость этих пациентов, $p < 0,0001$.

В исследовании выделены факторы риска и предикторы возникновения ФП у пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. 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 ($p < 0,0001$). Важно также, что несмотря на индукцию ФП таргетной терапией ибрутинибом, ФП развивалась значимо чаще при наличии АГ ($p = 0,012$), узлового зоба ($p = 0,002$) и применении левотироксина ($p = 0,006$). Показано, что в условиях активного кардиомониторинга возникновение новых случаев ФП и АГ не требует прерывания и отмены противоопухолевого лечения ибрутинибом.

Продолжительное наблюдение онкологических больных, перенесших антрациклин-содержащую химиотерапию без проявлений кардиотоксичности, позволило выявить в отдаленном периоде пациентов со значимым снижением систолической функции левого желудочка. Таким образом, больным, завершившим антрациклин-содержащую химиотерапию с нормальными показателями систолической функции левого желудочка, необходимо долгосрочное наблюдение у кардиолога с ежегодным проведением эхокардиографии для ранней диагностики отсроченной кардиотоксичности, своевременного начала кардиотропной терапии, а также уменьшения числа тяжелых поражений сердца и связанной с этим летальности больных.

Кроме того, в сравнительном исследовании, получены важные данные о фенотипе тяжелой антрациклиновой кардиомиопатии (аКМП), имеющей прогрессирующее течение, нередко резистентность к проводимой терапии и тяжелый прогноз. Показано, что развитие аКМП с низкой ФВлж $< 40\%$ характеризуется особым фенотипом с нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.

Достоверность представленных в работе данных подтверждается достаточным объемом проведенных исследований, длительностью наблюдения, использованием современных методов статистической обработки полученных данных. Логическим завершением автореферата являются выводы и практические рекомендации, полностью отражающие поставленные цель и задачи исследования.

Таким образом, 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, является законченной научной квалификационной работой, в которой убедительно обосновано и сформулировано решение важной научной проблемы, имеющей существенное значение для практической кардиологии. Диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны полностью 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, автор работы заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой кардиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Казанский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галявич Альберт Сарварович

02.04.2025

Подпись доктора медицинских наук, профессора Галявича А.С. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО
«Казанский ГМУ» Минздрава России

Мустафин Ильшат Ганиевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Казанский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, город Казань, улица Бутлерова, дом 49, rector@kazangmu.ru,
сайт: <https://kazangmu.ru/>, т. 8(843)236-06-52.

ОТЗЫВ

**доктора медицинских наук Арабидзе Григория Гурамовича на
автореферат диссертации Емелиной Елены Ивановны
на тему «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца,
возникающих при противоопухолевой терапии»
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.20. Кардиология**

Диссертационное исследование Емелиной Елены Ивановны посвящено актуальной для современной кардиологии теме – ранней диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих при противоопухолевой терапии. Колоссальные достижения в области лечения онкологических заболеваний привели к появлению больных, выздоровевших или вышедших в длительную ремиссию после эффективной терапии. В то же время, применение многих противоопухолевых препаратов приводит к поражению сердечно-сосудистой системы – кардиотоксичности, с различными ее проявлениями, в том числе очень тяжелыми, определяющими плохой прогноз.

Для исследования выбрано два варианта противоопухолевой терапии, обладающей кардиотоксичностью – непрерывное, длительное лечение с применением инновационной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом у больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и курсовая доксорубицин-содержащая химиотерапия у больных с раком молочной железы и лимфомами.

Специализированные исследования с долгосрочным кардиологическим сопровождением онкологических больных, получающих таргетную терапию ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью с развитием фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии (АГ), не проводились. Соискателем проведено 5-летнее проспективное исследование больных ХЛЛ с внедрением метода активного кардиомониторинга, благодаря которому

удалось достигнуть устойчивого целевого АД при лечении АГ у 90,9% больных, несмотря на эффект индукции, а также избежать больших кровотечений при применении пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по поводу ФП у пациентов с ХЛЛ, имеющих повышенный риск кровотечений без проведения антикоагулянтной терапии.

Общая выживаемость пациентов с ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых значений АД, была значимо выше во всех прогностических группах, у мужчин и женщин, а также у пациентов 75 лет и старше. В исследовании получены интересные данные об увеличении общей выживаемости у пациентов с ХЛЛ и АГ, получавших иАПФ и тиазидоподобные диуретики, а также фиксированные комбинации этих групп препаратов, а также, что 5-летняя общая выживаемость больных ХЛЛ и АГ с устойчивыми целевыми показателями АД на фоне получаемой антигипертензивной терапии, была статистически значимо лучше, чем у больных без АГ.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что самым важным в увеличении продолжительности жизни больных с тяжелым гематологическим заболеванием было эффективное лечение АГ. Продолжительность жизни пациентов, наблюдавшихся в условиях активного кардиомониторинга, была в 2 раза больше, что подчеркивает чрезвычайную важность предложенного метода. Исследование антрациклинового поражения сердца показало, что оно приводит к развитию тяжелой кардиомиопатии с низкой фракцией выброса левого желудочка сердца с фенотипом гипокинетической недилатационной кардиомиопатии. Это в значительной мере отличается от общепринятого мнения, в соответствии с которым доксорубициновую кардиомиопатию относили к разновидности дилатационной.

Научная новизна работы заключается в выявлении нового фенотипа антрациклиновой кардиомиопатии, которая, возможно определяет ее высокую смертность. Впервые продемонстрирована возможность значимого увеличения общей 5-летней выживаемости и снижения смертности больных

с ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, при достижении у них устойчивых целевых показателей артериального давления (АД). В условиях активного кардиомониторинга продемонстрирована возможность долгосрочного применения ПОАК у больных с ХЛЛ и ФП, получающих таргетную терапию, вызывающую тромбоцитопатию, без развития больших кровотечений, несмотря на имеющийся повышенный риск геморрагических осложнений у этой группы онкологических больных. Автором показано, что выявленные при суточном холтеровском мониторировании короткие эпизоды быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма менее 30 секунд, являются предикторами возникновения ФП у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию, обладающую кардиотоксичностью. Впервые разработан и использован метод активного кардиомониторинга, а также методика исследования с физической нагрузкой в варианте теста «Быстрых шагов» для больных с онкологическими заболеваниями, которая показала свою прогностическую значимость (патент № 2795535 от 04.05.2023).

Апробация результатов диссертационного исследования проходила в виде выступлений на международных и всероссийских конгрессах и конференциях с международным участием. Результаты исследования представлены в 56 печатных работах, из которых 25 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Автореферат имеет стандартную структуру, материал представлен логично и формирует целостное представление о проделанной исследовательской работе. Замечаний к представленному автореферату нет. На основании изучения автореферата можно сделать вывод о том, что диссертация 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, которая решает актуальную научную проблему разработки комплексного подхода к эффективному лечению пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы при противоопухолевой терапии, что имеет большую практическую значимость.

По актуальности, научной новизне, прикладной значимости и достоверности полученных результатов диссертация Емелиной Елены Ивановны, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует требованиям, установленным п.9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г. (в актуальной редакции № 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.

Доктор медицинских наук (специальность 3.1.20.), доцент
Заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины
терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России


Арабидзе Григорий Гурамович

Подпись, доктора медицинских наук, доцента Арабидзе Г.Г. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор


Чеботарева Татьяна Александровна

« 10 »  2025г.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 Тел.: 8 (495) 680-05-99 E-mail: rmapo@rmapo.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Емелиной Елены Ивановны на тему:

«Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.20. Кардиология

К настоящему времени благодаря совершенствованию противоопухолевых режимов произошли существенные изменения в лечении больных с различными онкологическими заболеваниями. Использование современных подходов с применением химиотерапии, а также инновационных разработок, включающих новые таргетные препараты, способно значительно улучшить прогноз онкологических больных.

Однако многие, часто применяемые противоопухолевые средства, действуют не только на опухолевую, но и на здоровую ткань. Таким воздействиям подвергается и сердечно-сосудистая система, что приводит к кардиотоксичности различной выраженности.

Впервые о токсическом воздействии на миокард стало известно около 60 лет назад при использовании антрациклинов. Высокая эффективность препаратов этой группы стала основой для их широкого использования в составе многих схем химиотерапии до настоящего времени. Однако случаев кардиотоксичности становится все больше, требуется изучение и решение проблем возникающих сердечно-сосудистых осложнений у этих больных.

Появление новых противоопухолевых средств связано с новыми вариантами кардиотоксичности. Препараты таргетной терапии также оказывают нежелательные кардиальные воздействия, при этом их длительное использование ставит особые задачи для кардиологов. В связи с этим, диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны, посвященная изучению нерешенных проблем современной кардиологии, является актуальной и практически важной.

Дизайн проведенного исследования включал изучение и решение кардиологических проблем в рамках 5-летнего проспективного исследования у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), постоянно получавших инновационный вариант таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом, индуцирующим артериальную гипертензию и фибрилляцию предсердий, а также изучение актуальных проблем антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов, получавших доксорубицин-содержащую химиотерапию.

Цель и задачи исследования сформулированы четко. Предлагаемые методы и объем исследования позволили ответить на поставленные в работе вопросы.

Научная новизна и практическая значимость

На основании выполненного исследования доказано, что применение разработанного метода активного кардиомониторинга у больных с ХЛЛ и артериальной гипертензией позволяет более чем в 90% случаев добиться устойчивого целевого уровня артериального давления, что статистически высоко значимо увеличило их общую выживаемость. Указанная методика также предоставила возможность своевременно выявлять и эффективно лечить сердечно-сосудистые заболевания, как возникающие во время противоопухолевой терапии, так и уже имевшиеся у онкологических больных. Проведение активного кардиомониторинга позволило проводить долгосрочную антикоагулянтную терапию с контролем всех возникающих геморрагических проявлений у особой группы больных с ХЛЛ, имеющих повышенный риск кровотечений. В диссертационной работе показано, что использование активного кардиомониторинга позволило увеличить в 2 раза среднюю продолжительность жизни больных ХЛЛ, умерших от всех причин.

Автором также впервые показано, что тяжелая доксорубициновая кардиомиопатия представляет собой особый фенотип сочетания низкой фракции выброса левого желудочка сердца на фоне отсутствия дилатации левых и правых отделов сердца или с небольшой дилатацией левого желудочка — т.е. гипокинетической недилатационной кардиомиопатии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов подтверждается достаточным объемом выборки, большим количеством иллюстраций, соблюдением принципов доказательной медицины, использованием современных методов статистической обработки полученных данных. Все этапы диссертационного исследования проводились на кафедре госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

По теме диссертационного исследования 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. Автор в составе группы экспертов выпустила «Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» (2021 г.). Впервые разработаны и даны практические рекомендации по профилактике осложнений противоопухолевой терапии - «Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии» (2023 г.), и «Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии» (2023 г.). По результатам исследования получен патент №2795535 на изобретение «Способ прогнозирования общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом, находящихся на постоянной противоопухолевой терапии ибрутинибом» - дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 04 мая 2023 года.

Положения, выносимые на защиту, и сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Концепция автореферата диссертации, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальностям: 3.1.20 «Кардиология».

Таким образом, диссертационное исследование Емелиной Елены Ивановны «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по улучшению диагностики сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии и их своевременного эффективного лечения, доказавшей возможность существенного увеличения продолжительности жизни этих пациентов. Автором выявлены новые данные по ремоделированию сердца больных тяжелой доксорубициновой кардиомиопатией, что в дальнейшем может изменить подход к диагностике и лечению этого варианта кардиотоксичности.

Заведующий кафедрой внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Новгородский государственный
университет имени Ярослава Мудрого»
д.м.н., профессор, академик РАН

Вебер В. Р.

Ефременков А.Б.

Проректор по научной работе
НовГУ

ОТЗЫВ

на автореферат Емелиной Елены Ивановны «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Проблемы нежелательных сердечно-сосудистых эффектов различных противоопухолевых режимов и кардиологического сопровождения онкологических больных, получающих кардиотоксичные препараты, с каждым годом становятся все более масштабными, определив формирование нового направления современной кардиологии – кардиоонкологии.

К настоящему времени знания о проявлениях кардиотоксичности значительно расширились – кроме дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, к ним относят нарушения ритма и проводимости, артериальную гипертензию (АГ), тромбоэмболию и заболевания периферических сосудов, ишемию миокарда, легочную гипертензию.

Кардиальные нежелательные эффекты развиваются при использовании как давно известных, так и новых препаратов, включая таргетные средства. Однако, высокая эффективность применяемых режимов противоопухолевой терапии диктует необходимость решения различных вопросов кардиотоксичности с определением тактики ведения, а также эффективного кардиологического лечения таких больных.

Диссертационное исследование Емелиной Елены Ивановны включало 2 направления - проведение 5-летнего кардиологического сопровождения онкологических пациентов, находившихся на постоянной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом и этапное обследование больных, получавших курсовую антрациклин-содержащую химиотерапию, включая наблюдение в отдаленном периоде после завершения противоопухолевого лечения.

Появление новых противоопухолевых средств ставит перед кардиологами новые задачи, связанные с нежелательными сердечно-сосудистыми

эффектами, а также с особенностями течения различных онкологических заболеваний, которые необходимо учитывать в тактике ведения таких больных.

В настоящее время в онкологической практике все более активно используются таргетные препараты. В отличие от многих схем химиотерапии, применяемых курсами и имеющими ограниченную продолжительность, использование некоторых вариантов таргетной терапии предполагает долгосрочное, в перспективе пожизненное применение. Кардиотоксичность таких противоопухолевых препаратов требует разработки особых подходов кардиологического сопровождения пациентов.

Одним из инновационных вариантов таргетной терапии для продолжительного применения является ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, показавший свою высокую эффективность в лечении В-клеточных злокачественных новообразований, что особенно значимо для больных с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) – самым частым лейкозом у взрослых. Однако, токсическое воздействие ибрутиниба на сердечно-сосудистую систему с развитием фибрилляции предсердий (ФП) и АГ определило необходимость решения многих вопросов, связанных с кардиологическим ведением больных.

В исследовании впервые предпринято 2 варианта длительного кардиологического сопровождения онкологических больных, находящихся на долгосрочной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом – в группе активного кардиомониторинга с дистанционным контролем и в группе стандартного наблюдения. Внедренная автором собственная методика активного кардиомониторинга больных ХЛЛ, показала клиническую и прогностическую значимость такого варианта кардиологического наблюдения онкологических больных, получающих кардиотоксичный вариант противоопухолевого лечения.

По результатам 5-летнего проспективного исследования показано, что ФП регистрировалась у каждого пятого пациента с ХЛЛ, с наибольшей частотой

в первые 2,5 года, при этом активный кардиомониторинг позволил этим больным продолжать лечение ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью, без изменения дозового режима. Выявлено, что предикторами возникновения ФП у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, явились короткие эпизоды быстрого наджелудочкового ритма менее 30 секунд, выявленные при суточном холтеровском мониторировании.

Важнейшим результатом исследования стала продемонстрированная возможность долгосрочного применения ПОАК в условиях активного кардиомониторинга у больных ХЛЛ и ФП, получающих ибрутиниб, без развития больших кровотечений, несмотря на имеющийся повышенный риск геморрагических осложнений у этой группы онкологических больных.

Используемый в исследовании активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в условиях индукции АГ достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных ХЛЛ и АГ – 97% женщин и 86% мужчин. В диссертационной работе 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.

Важно, что исследование проведено с учетом различных ко-факторов, характеризующих онкологических больных, в частности пациентов с ХЛЛ. Показано, что достижение устойчивых целевых значений АД позволяет значимо увеличить 5-летнюю общую выживаемость исследуемых больных ХЛЛ во всех прогностических группах. Получены данные о лучшей общей выживаемости больных с ХЛЛ и АГ, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и тиазидоподобные диуретики, а также фиксированные комбинации этих двух групп препаратов. Кроме того, представлены интересные результаты при сравнении двух групп больных, не имеющих повышенного АД - общая 5-летняя выживаемость больных ХЛЛ и

АГ с устойчивыми целевыми показателями АД на фоне получаемой антигипертензивной терапии, была статистически значимо лучше, чем у больных без АГ, $p < 0,0001$.

Множественный регрессионный анализ показал, что основным фактором, определяющим лучшую общую выживаемость исследуемых больных ХЛЛ, оказалось достижение устойчивых целевых значений АД. Применение разработанного автором метода активного кардиомониторинга позволило в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни больных с ХЛЛ, умерших от всех причин.

В процессе выполнения исследования диссертант впервые установила тот факт, что у больных с тяжелой антрациклиновой кардиомиопатией имеется особый фенотип тяжелого поражения сердца, характеризующийся низкой фракцией выброса левого желудочка сердца без существенной дилатации камер, сходный с гипокинетической недилатационной кардиомиопатией.

Длительное исследование больных, перенесших химиотерапию с включением антрациклинов без снижения систолической функции левого желудочка, показало, что в отдаленном периоде у 1/3 пациентов умеренно снижается фракция выброса левого желудочка сердца (ФВлж) и имеется субклиническая ХСН, которая нередко прогрессирует в тяжелую форму, резистентную к стандартной терапии. В результате автор приходит к выводу о том, что пациенты, не имеющие снижения ФВлж в период доксорубицин-содержащей химиотерапии, после ее завершения должны регулярно и долгосрочно обследоваться кардиологом с обязательным проведением эхокардиографии, для своевременного назначения кардиопротективной терапии и предотвращения тяжелой ХСН, имеющей тяжелый прогноз у этих больных.

Достоверность полученных данных определяется достаточным объемом клинического материала, длительностью наблюдения, применением современных методов исследования и статистической обработки. Материалы диссертации представлены на научных конгрессах и

конференциях, в том числе международных, а также отражены в 56 печатных работах, в том числе 25 публикациях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки.

Исходя из анализа автореферата диссертационного исследования можно заключить, что диссертация Емелиной Елены Ивановны «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии», представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной проблемы совершенствования лечения пациентов со злокачественными новообразованиями при применении методик кардиопротекции.

Работа имеет важное значение для практического здравоохранения и полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии № 2 Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н., профессор



Владимир Вячеславович Евдокимов

«07» апреля 2025 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4.

Тел.: +7 (495) 609-67-00, e-mail: info@rosunimed.ru

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Емелиной Елены Ивановны на тему:
«Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при
противоопухолевой терапии», представленной на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности**

3.1.20. Кардиология

В диссертационной работе Емелиной Елены Ивановны изучены возможности ранней диагностики и своевременного лечения заболеваний сердца, имеющих и возникающих у онкологических больных в период проведения противоопухолевой терапии и после ее окончания.

Выполненное исследование включало 2 направления - проведение 5-летнего кардиологического сопровождения онкологических пациентов, находившихся на постоянной таргетной терапии и этапного обследования больных, получавших курсовую антрациклин-содержащую химиотерапию.

В течение 5-летнего проспективного исследования больных ХЛЛ, находящихся на долгосрочной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутина ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью, решались проблемы кардиологического ведения пациентов с сохранением выбранного противоопухолевого режима, являющегося для них жизнеспасующим и приоритетным.

В результате проведенной работы показана частота возникновения ФП у исследуемой группы больных в течение 5-летнего периода, а также число новых случаев АГ. В исследовании продемонстрировано, что несмотря на индукцию ФП таргетной терапией ибрутинибом, она развивалась значительно чаще при наличии АГ ($p = 0,012$), узлового зоба ($p = 0,002$) и применении левотироксина, $p = 0,006$. Также показано, что короткие эпизоды быстрого наджелудочкового ритма менее 30 секунд, выявленные при суточном холтеровском мониторировании ЭКГ, явились предикторами возникновения ФП, $p < 0,0001$.

В исследовании продемонстрировано, что 72,4% больных, получающих кардиотоксичный вариант долгосрочной таргетной терапии, имеют

некомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы до начала противоопухолевого лечения. Автором показано, что отмечалось значительное преобладание АГ - 65,7%, которая для многих пациентов являлась единственным сердечно-сосудистым заболеванием. Однако, при этом ни один из пациентов с диагностированной до противоопухолевого лечения АГ не находился в целевом диапазоне АД, несмотря на принимаемые антигипертензивные препараты.

В работе также представлены результаты сравнительного анализа кардиальной коморбидности по данным регистра больных ХЛЛ по оценке коморбидности и в группе больных, включенных в исследование. Было показано, что количество пациентов ХЛЛ с недиагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями в 4 раза больше по данным регистра в сравнении с обследованной группой больных ХЛЛ. В рамках проведенного исследования выявлено значимо больше больных с АГ, в 10 раз больше больных с ФП и значительно меньше пациентов с ИБС по сравнению с данными регистра.

В исследовании впервые предпринято 2 варианта кардиологического сопровождения онкологических больных, находящихся на долгосрочной, в перспективе пожизненной противоопухолевой терапии. Показано, что в условиях внедренного активного кардиомониторинга устойчивых целевых значений АД достигли 90,9% больных.

Важнейшие результаты работы связаны с продемонстрированной возможностью проводить длительную антикоагулянтную терапию для профилактики кардиоэмболии при ФП особой группе онкологических больных с диагностированным ХЛЛ, имеющих повышенный риск кровотечений, связанный с течением самого заболевания и развитием тромбоцитопатии при использовании таргетной терапии ибрутинибом.

В условиях активного кардиомониторинга показана возможность долгосрочного применения ПОАК у больных ХЛЛ и ФП, получающих

ибрутиниб, без развития больших кровотечений, несмотря на имеющийся повышенный риск геморрагических осложнений.

Исследование проведено с жесткими конечными точками, с изучением влияния на общую выживаемость больных ХЛЛ проводимого активного кардиомониторинга, а также ранней диагностики и эффективного лечения всех сердечно-сосудистых заболеваний, как имеющихся у больных, так и возникающих во время противоопухолевой терапии.

В проведенной диссертационной работе 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.

Предложенный в исследовании активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни больных с ХЛЛ, умерших от всех причин.

Изучена группа больных, получавших доксорубицин-содержащую химиотерапию и не имевших признаков кардиотоксичности во время противоопухолевого лечения с оценкой систолической функции в отдаленном периоде. Значимое снижение ФВлж у 1/3 этих больных продемонстрировано и в продольном исследовании, и при сравнении независимых величин. Полученные результаты важны для внедрения эхокардиографии в протоколы обязательного ежегодного обследования у всех больных, перенесших лечение антрациклинами.

В рамках сравнительного исследования показано, что тяжелая кардиомиопатия после доксорубицин-содержащей химиотерапии представляет собой особый фенотип, характеризующийся нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка, несмотря на низкую ФВлж $< 40\%$.

Основные положения работы и выводы соответствуют поставленным задачам и полно отображают полученные результаты. Автореферат имеет

традиционную структуру, содержит достаточный иллюстративный материал, полно отражает суть исследования, соответствует требованиям ГОСТ.

С учетом актуальности, объема проведенной работы, научной новизны и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны на тему: «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии» 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.

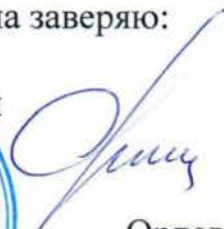
Главный научный сотрудник
Университетской клиники обособленного подразделения
Медицинский научно-образовательный институт
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»
заслуженный деятель науки,
д.м.н., профессор



Мареев В.Ю.

«27» марта 2025 г.

Подпись д.м.н., профессора Мареева Вячеслава Юрьевича заверяю:
Ученый секретарь
Университетской клиники обособленного подразделения
Медицинский научно-образовательный институт
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»
д.м.н., профессор



Орлова Я.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Московский Государственный университет имени М. В. Ломоносова.
119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, 27 к10.
Телефон: +7 (495) 531-27-43. E-mail: info@mc.msu.ru