ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
имени А.Н. Бакулева»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135
ИНН/КПП 7706137673/770601001
ОГРН 1027739402437
Тел.: (495) 414-77-02, (495) 414-78-45
e-mail: sekretariat@bakulev.ru
www.bakulev.ru

_____ № _____

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии
имени А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН
_____ Е.З. Голухова

«11» марта 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Емелиной Елены Ивановны на тему «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца при противоопухолевой терапии», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы

В последние годы значительно улучшились перспективы выживаемости онкологических пациентов, имевших ранее неблагоприятный прогноз, благодаря постоянному совершенствованию различных консервативных вариантов лечения злокачественных новообразований. Многие применяемые эффективные противоопухолевые средства способны оказывать нежелательные воздействия на сердечно-сосудистую систему. Кардиотоксичность стала

011130

основным побочным эффектом противоопухолевой терапии, создавая сложности ее успешному проведению.

Вместе с ростом числа пациентов, успешно излечившихся от онкологического заболевания или вышедших в длительную ремиссию, увеличивается и число больных с проявлениями токсического воздействия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему.

Долгие годы кардиотоксичность в основном рассматривалась в ракурсе поражения миокарда и развития ХСН. Однако, в настоящее время знания о вариантах токсического воздействия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему значительно расширились и к ним, помимо дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, относят нарушения ритма и проводимости, артериальную гипертензию (АГ), тромбоэмболию и заболевания периферических сосудов, ишемию миокарда, легочную гипертензию, а также поражение аорты, клапанов сердца и перикарда после лучевой терапии.

На современном этапе в онкологической практике невозможно отказаться от использования лекарств с известной способностью вызывать тяжелое поражение сердца – антрациклиновых антибиотиков, являющихся основой многих эффективных схем химиотерапии. Несмотря на то, что кардиотоксичность антрациклинов изучается уже не первое десятилетие, многие вопросы остались неисследованными.

Не изучены особенности ремоделирования сердца при значительном снижении фракции выброса левого желудочка у этих больных, имеющих сложности медикаментозного ведения и серьезный прогноз. В отдаленном периоде не оценивалась систолическая функция у пациентов, не имевших проявлений кардиотоксичности во время противоопухолевой терапии.

Многим новым высокоэффективным противоопухолевым препаратам также не удалось освободиться от токсического воздействия на сердце. При этом их нежелательные воздействия на сердечно-сосудистую систему нередко впервые выявляются уже во время практического применения и оказываются достаточно тяжелыми.

Все больше в настоящее время в онкологическую практику внедряются таргетные препараты. В отличие от многих схем химиотерапии, применяемых курсами и имеющими ограниченную продолжительность, использование некоторых вариантов таргетной терапии предполагает долгосрочное или пожизненное применение. Кардиотоксичность таких противоопухолевых препаратов вызывает большую настороженность и требует особого 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). 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, получающих этот высокоэффективный вариант противоопухолевого лечения.

До настоящего времени не исследована роль активного выявления и своевременного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы – как имеющихся, так и возникающих у пациента во время таргетной терапии ибрутинибом. Одной из проблем ведения этих больных является впервые зарегистрированная или уже диагностированная ФП. Необходима оценка частоты и факторов риска ее возникновения у онкологических пациентов. Не исследована возможность долгосрочного применения антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на лечении ибрутинибом, с учетом особых рисков кровотечения, обусловленных самим онкологическим заболеванием, в частности ХЛЛ, 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 долгосрочного наблюдения.

Крайне важными остаются вопросы раннего выявления и эффективного лечения поражений сердца, возникающих у онкологических и онкогематологических пациентов при противоопухолевой терапии.

Научная новизна исследования,
полученных результатов и выводов

В диссертационной работе, представлены уникальные данные, полученные в результате исследования двух направлений - проведение пятилетнего кардиологического сопровождения онкологических пациентов, находившихся на постоянной таргетной терапии и этапное обследование больных, получавших курсовую антрациклин-содержащую химиотерапию.

Впервые показано, что внедренный в диссертационном исследовании активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни больных с ХЛЛ, умерших от всех причин.

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. Используемый активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в условиях индукции АГ достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных ХЛЛ и АГ. Несмотря на индукцию ФП ибрутинибом, показано, что риск ее возникновения значительно выше у пациентов с АГ, узловым зобом и принимающих левотироксин.

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.

Продемонстрировано, что тяжелая доксорубициновая кардиомиопатия с низкой ФВлж представляет собой особый фенотип, характеризующийся нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.

При длительном наблюдении онкологических больных и сравнении их показателей в качестве зависимых и независимых величин 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.

По результатам 5-летнего проспективного исследования получен патент на изобретение №2795535 «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.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном числе больных, длительности наблюдения, количестве примененных современных методов исследования, соответствующих поставленной цели и задачам, статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины. Полученные выводы и практические рекомендации также достоверны, вытекают из полученных результатов исследования.

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 164 от 17 апреля 2017 г.), все обследованные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистического анализа использованы методы непараметрической статистики, построены кривые общей выживаемости Каплана-Майера, проведен многофакторный регрессионный анализ.

Степень достоверности результатов подтверждена протоколом комиссии по изучению первичного материала диссертации от 30.05.2024 г.

Полученные результаты диссертационного исследования представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2017 г. (Санкт-Петербург), в 2019 г. (Екатеринбург), в 2020 г. (Казань), в 2021 г. (Санкт-Петербург), в 2022 г. (Казань), в 2023 г. (Москва), в 2024 г. (Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения», 2017 г. (Санкт-Петербург), на V международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов, 2017 г. (Алматы), VI международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов, 2017 г (Казань), конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Инновации во внутренней медицине», 2023 г (Москва), Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиоонкологии», 2018 г (Уфа), I Международной научно-практической конференции «Сердце Кавказа», 2018 г. (Владикавказ), научно-практической конференции по кардиоонкологии с международным участием «Кардио 2018», (Москва), на Национальных конгрессах с международным участием «Сердечная недостаточность») в 2017 г. (Москва), 2020 г. (Москва), 2021 г (Москва), 2023 г. (Москва), VI Международном форуме онкологии и радиотерапии, 2023 год (Москва), Национальных конгрессах терапевтов в 2017 г (Москва), в 2018 г. (Москва), 2019 г. (Москва), в 2020 г. (Москва), 2023 г. (Москва), XIV международном конгрессе «Кардиостим» 2020 г. (Санкт-Петербург), IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2018», 2018 г. (Санкт-Петербург), VI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020», 2020 г. (Санкт-Петербург), на Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием, 2021 г (Москва), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2019 г, (Москва), XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2021 г. (Москва), конференции «Пожилой больной. Нерешенные проблемы диагностики и лечения», 2020 г.

(Москва), X Юбилейном международном форуме кардиологов и терапевтов, 2021 г. (Москва), конференции «Онкокардиология», 2021 г. (Москва), VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца», 2021 г. (Санкт-Петербург), Международном форуме кардиологов и терапевтов, 2022 г. (Москва), Конгрессе Приволжского федерального округа с международным участием «Сердечная недостаточность», 2022 г (Пермь), IV Инновационном Петербургском медицинском форуме, 2021 г (Санкт-Петербург), VI Инновационном Петербургском медицинском форуме, 2023 г. (Санкт-Петербург), ESC HF Congress 2019 г (Греция, Афины), ESC HF Congress 2020 г (онлайн), ESC EHRA Congress 2020 (онлайн), ESC Congress The Digital Experience 2021 г (онлайн), 15-International Conference on Malignant Lymphoma, 2019 г (Швейцария, Лугано), 16-International Conference on Malignant Lymphoma, 2021 г (Швейцария, Лугано), EHA 23-Congress, 2018 г (Швеция, Стокгольм), EHA 24-Congress, 2019 г (Нидерланды, Амстердам), EHA 25-Congress 2020 г (Германия, Франкфурт/онлайн), EHA 26-Virtual-Congress 2021 г, EHA 27-Congress, 2022 г (Австрия, Вена/онлайн).

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.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

В результате проведенного исследования 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. 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. 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. В условиях проведения активного кардиомониторинга возникновение новых случаев ФП и АГ не требует прерывания и отмены противоопухолевого лечения ибрутинибом.

Показано, что тяжелая аКМП с низкой ФВлж представляет собой заболевание, имеющее особый фенотип с нормальными размерами и объемами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка. Продемонстрировано, 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 мониторирования систолической функции левого желудочка у этих больных для своевременного назначения кардиотропной терапии и предотвращения развития ХСН.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Результаты диссертационного исследования «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии», представленные в выводах и практических рекомендациях рекомендуется внедрять в практическую деятельность кардиологов различных лечебных учреждений амбулаторного и стационарного звена здравоохранения.

Автором предложено:

1. Для своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и их эффективного лечения у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, целесообразно применение активного кардиомониторинга с дистанционным контролем, позволяющим увеличить общую выживаемость этих пациентов.

2. У больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на противоопухолевом лечении ибрутинибом, необходимо достижение устойчивых целевых значений АД независимо от причин возникновения АГ, что увеличивает общую выживаемость и продолжительность жизни этих больных.

3. Возникновение пароксизмов ФП у больных с ХЛЛ, принимающих ибрутиниб, в абсолютном большинстве случаев не требует прерывания или отмены этого варианта противоопухолевой терапии, в том числе на период восстановления ритма сердца.

4. Несмотря на повышенный риск кровотечений, больным ХЛЛ с ФП, получающим ибрутиниб, показано применение ПОАК в соответствии с риском кардиоэмболии по шкале CHA2DS2-VASc под постоянным дистанционным контролем всех возникающих геморрагических проявлений для своевременной

коррекции антикоагулянтной терапии и предотвращения больших кровотечений.

5. При возникновении клинически значимых небольших кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, получающих одновременно ибрутиниб и ПОАК, необходима отмена ПОАК до полного купирования кровотечения и коррекция антикоагулянтной терапии с переводом на апиксабан в сниженной дозе 2, 5 мг * 2 раза в день без прерывания лечения ибрутинибом.

6. Пациентам ХЛЛ с результатами теста «Быстрых шагов» более 3,5 сек, а также с 7 и более баллами по шкале G8, имеющим худшую выживаемость, необходима активная коррекция имеющихся заболеваний с достижением их полной компенсации.

7. Онкологическим пациентам, 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.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе (практических занятий и лекционного курса) кафедр, работающих в системе высшего медицинского образования, а также усовершенствования врачей-кардиологов.

Личный вклад автора

Личное участие автора диссертационного исследования состоит в организации и проведении научного исследования: участии на всех этапах работы, в формировании цели и задач исследования, разработке и планировании этапов настоящего исследования, создании базы данных, разработке алгоритма обследования пациентов, анкетировании, физикальном осмотре инструментальном обследовании, динамическом наблюдении включенных в исследование больных; публикации основных результатов

исследования, научном обосновании, обобщении полученных результатов, написание, оформление диссертации и автореферата.

Структура и объем диссертации

Структура диссертационного исследования построена по классическому типу, включает в себя введение, 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. Диссертация изложена на 369 страницах машинописного текста, содержит 382 литературных источника, в том числе 46 отечественных и 336 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 77 рисунками.

Заключение

Диссертационная работа Емелиной Елены Ивановны «Ранняя диагностика и лечение поражений сердца, возникающих при противоопухолевой терапии», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является самостоятельным законченной научно-квалификационной работой по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной кардиологии.

В исследовании Емелиной Елены Ивановны решены остро стоявшие кардиологические проблемы, связанные с ФП и долгосрочным применением ПОАК у больных ХЛЛ в условиях особых рисков кровотечений, а также с возможностью эффективного лечения АГ, несмотря на кардиотоксичность ибрутиниба с эффектами индукции ФП и АГ.

Результаты исследования продемонстрировали важную роль активного кардиомониторинга с дистанционным контролем, позволившего увеличить пятилетнюю общую выживаемость и продолжительность жизни больных ХЛЛ, находящихся на долгосрочной таргетной терапии ибрутинибом.

Проведение активного кардиомониторинга с дистанционным контролем позволило долгосрочно применять антикоагулянтную терапию больным с ХЛЛ и ФП без развития больших кровотечений в условиях повышенного риска геморрагических осложнений, а также развития тромбоцитопатии при использовании ибрутиниба.

Продемонстрировано значение АГ и роль левотироксина в возникновении новых случаев ФП во время таргетной терапии ибрутинибом. Показано, что достижение устойчивых целевых значений АД является важнейшим фактором, значимо увеличивающим пятилетнюю общую выживаемость больных с ХЛЛ и АГ. Наиболее успешным лечение АГ было у больных, наблюдающихся в условиях активного кардиомониторинга, позволившего достигнуть устойчивых целевых значений АД у 97,1% женщин и 85,7% мужчин.

В результате исследования впервые получены данные об особенностях ремоделирования сердца у онкологических больных, перенесших антрациклин-содержащую химиотерапию - при развитии кардиомиопатии с низкой ФВлж < 40% отмечается особый фенотип поражения миокарда с нормальными размерами правых и левых камер сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.

Полученные результаты исследования больных, перенесших антрациклин-содержащую химиотерапию без признаков кардиотоксичности, указывают на малосимптомное, значимое снижение ФВлж до 48-55% в отдаленном периоде у 1/3 пациентов. Эти данные указывают на необходимость скринингового ежегодного обследования с проведением ЭхоКГ всем больным, получавшим доксорубицин, для предотвращения тяжелой ХСН при своевременно начатой кардиопротективной терапии.

По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, диссертация Емелиной Елены Ивановны полностью соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2106 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751,

от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на конференции клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Протокол № 2 от «28» февраля 2025 г.

Заместитель директора по научной работе Института
кардиохирургии им. В. И. Бураковского
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,
руководитель клинико-диагностического отдела
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор Ю.И. Бузиашвили

Подпись д.м.н., академика РАН, профессора Бузиашвили Юрия Иосифовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор РАН 11.03.2025, Д.А. Попов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России): Россия, 121552, г. Москва, ул. Рублевское шоссе, д. 135 Телефон: +7(495)414-78-45, e-mail: secretariat@bakulev.ru