

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Бобылевой Елены Таировны «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022 года хронические формы кардиотоксичности считаются необратимыми и имеют неблагоприятный прогноз. Однако механизмы поздней кардиотоксичности и возможности ее первичной и вторичной профилактики в настоящее время исследованы недостаточно. Диссертационное исследование Е.Т. Бобылевой посвящено изучению патогенеза, предикторам, особенностям течения и возможностям лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), развившейся через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии рака молочной железы.

Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является наиболее распространенным побочным эффектом антрациклинов. Однако в настоящее время вопрос об эффективности нейрогуморальной терапии нарушений инотропной функции миокарда, возникшей в отдаленный период противоопухолевого лечения, остается дискуссионным. Кроме того, несмотря на наличие консенсуса о роли эхокардиографии в диагностике кардиотоксичности, связанной с применением антрациклинов, оптимальные сроки ее проведения и наиболее информативные параметры, которые следует оценивать для правильной и своевременной постановки диагноза, до сих пор являются предметом споров. Такие биомаркеры повреждения миокарда, как высокочувствительные тропонины и натрийуретические пептиды, продемонстрировали свою эффективность в качестве прогностических факторов кардиотоксичности, связанной с применением антрациклинов. Однако убедительных доказательств их идеальных пороговых значений с точки зрения надёжности и чётких рекомендаций относительно сроков их применения недостаточно. Поскольку в большинстве случаев кардиотоксичность проявляется в раннем хроническом периоде (в течение первого года после начала приема антрациклинов), в настоящее время в

руководствах рекомендуется тщательное наблюдение в течение этого периода за пациентами с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, а также назначение им ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина в сочетании с бета-блокаторами и статинами. Тем не менее, рекомендации в международных руководствах требуют уточнений. Поскольку кардиотоксичность часто носит необратимый характер, крайне важно более детально изучить молекулярные механизмы действия антрациклинов и их влияние на сердечно-сосудистую систему. Это поможет свести к минимуму их негативное воздействие на сердце и сосуды, а также разработать более эффективные профилактические стратегии по вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения с применением антрациклинов. В свете вышеизложенного актуальность исследования Бобылевой Е.Т. не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов диссертации

Проведенное диссертационное исследование имеет несомненную научно-теоретическую и практическую значимость. Работа Е.Т. Бобылевой позволила уточнить важные дополнительные, в том числе генетические, факторы патогенеза в формировании некоторых особенностей течения ХСН, развившейся через 12 месяцев после окончания химио-лучевой терапии рака молочной железы у женщин, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Диссертация Е.Т. Бобылевой, посвященная персонализированному прогнозированию развития и прогрессирования дисфункции миокарда ЛЖ после химио-лучевой терапии рака молочной железы, представляет собой значительный прогресс в лечении сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения. У женщин, получавших антрациклиновую химиотерапию и не имевших предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, была выявлена тесная связь между генетическими факторами, уровнем биомаркеров повреждения миокарда и развитием ХСН в течение первого года после завершения терапии.

В диссертационном исследовании Е.Т. Бобылевой впервые показало, что повышенные уровни матриксных металлопротеиназ 2 и 9 коррелируют с неблагоприятным течением антрациклин-индуцированной ХСН, а полиморфные варианты генов, кодирующих ММП-2 (rs243865) и ММП-9 (rs3918242), были ассоциированы с высокими уровнями соответствующих белков и повышенным риском прогрессирования ХСН.

Несомненную научную новизну имеют данные, касающиеся роли двух других важных биомаркеров сердечной дисфункции - тетрапептида и растворимого супрессора туморогенности ST2 (sST2) у данной категории больных. В частности, у пациенток с неблагоприятным течением ХСН наблюдались сниженные уровни тетрапептида и повышенные уровни sST2. Интересными представляются данные о прогностической ценности этих биомаркеров. Автором установлено, что наиболее сильными предикторами неблагоприятного течения ХСН являются плазменные уровни ММП-9 и тетрапептида. Хотя sST2 и ММП-2 также обладают прогностической ценностью, их специфичность менее выражена по сравнению с ММП-9 и тетрапептидом.

В работе впервые установлены фармакогенетические особенности эффективности бета-адреноблокатора карведилола и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла при лечении симптомной дисфункции миокарда, развившейся после терапии рака молочной железы антрациклинами. Это позволило автору персонализировать терапию, подбирая наиболее эффективные препараты и их дозировки, минимизируя побочные эффекты и повышая качество жизни больных.

Кроме того, в исследовании впервые продемонстрирована высокая эффективность миокардиального цитопротектора триметазидина в лечении антрациклин-индуцированной ХСН, назначаемого при низкой эффективности комбинированной терапии сердечной недостаточности карведилолом и эналаприлом.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность исследования Бобылевой Елены Таировны определяют чётко сформулированные критерии включения и исключения, позволившие оптимально подобрать группы сравнения для решения поставленных задач.

Высокая степень доказательности установленных фактов определяется точно поставленной целью и правильно сформулированными задачами исследования, достаточным объемом материала исследования, использованием современных методов и методологических подходов, а также использованием современных методов статистической обработки полученных результатов. Анализ молекулярно-генетических механизмов развития антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда позволил автору успешно решить поставленные исключительно сложные задачи идентификацией предикторов риска неблагоприятного течения патологии,

способствующих более ранней и эффективной вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Тщательное и корректное количественное сопоставление полученных результатов позволило установить ряд новых, важных научных фактов, имеющих существенную ценность для кардиологии и патологической физиологии.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют целям и задачам работы, логично вытекают из существа исследования, обоснованы и имеют важное научно-практическое значение для кардиологии и патологической физиологии.

По материалам диссертации опубликовано 10 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, автором получены 3 патента на изобретения; зарегистрирована 1 электронная база данных.

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов и рекомендации по их использованию

Изучение патогенеза ХСН, индуцированной химио-лучевой терапией с применением доксорубина, проведенное в работе Е.Т. Бобылевой, позволило выявить новые, критически важные факторы, открывающие путь к разработке инновационных методов прогнозирования и профилактики дисфункции миокарда. Один из ключевых выводов исследования заключается в необходимости персонализированного подхода к лечению онкобольных. Стандартная терапия ХСН, включающая ингибиторы АПФ и бета-блокаторы, не всегда достаточно эффективна. Фармакогенетический анализ, проводимый до начала лечения, позволяет определить генетическую предрасположенность пациента к ответу на использованные в исследовании препараты. Это позволяет выделить пациентов, у которых эффективность данных лекарственных средств будет низкой, и вовремя подобрать альтернативную терапию, предотвращая прогрессирование ХСН.

Помимо фармакогенетического анализа, важно учитывать и уровни биомаркеров сердечной дисфункции в плазме крови матриксной металлопротеиназы 9 и тетранектина в плазме крови, величина которых может служить чувствительными индикаторами неблагоприятного течения

антрациклин-индуцированной ХСН. Регулярный мониторинг этих биомаркеров, особенно у пациентов с высоким риском кардиотоксичности, позволит своевременно выявить признаки сердечной недостаточности и начать лечение на ранних ее стадиях, когда оно наиболее эффективно.

Новые научные данные, полученные в исследовании, позволяют оптимизировать стратегии профилактики и лечения осложнений онкологической терапии, обеспечивая персонализированный и более эффективный подход к лечению каждой пациентки. Практические рекомендации представляют высокую значимость для использования в клинической практике.

В случае неблагоприятного прогноза антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности добавление к стандартной терапии ингибитором АПФ и бета-адреноблокатором миокардиального цитопротектора триметазидина позволяет улучшить структурно-функциональные параметры сердца и повысить толерантность пациентов к физической нагрузке.

Результаты работы Е.Т. Бобылевой подчеркивают необходимость внедрения персонализированного подхода к профилактике и лечению ХСН, индуцированной химиолучевой терапией, включающего фармакогенетический анализ, мониторинг биомаркеров повреждения миокарда, раннее выявление и коррекцию факторов риска кардиотоксичности, а также применение комплексной терапии, включающей как общепринятые, так и дополнительные схемы лечения.

Общая характеристика диссертации

Структура диссертации соответствует стандартам оформления научно-квалификационных работ и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация изложена на 165 страницах, содержит 29 таблиц и 10 рисунков; список литературы включает 23 отечественных и 263 зарубежных источников.

В введении подчеркнута актуальность и научная новизна работы, четко и последовательно сформулированы цели и задачи диссертационного исследования, продемонстрирована ее теоретическая и практическая значимость.

В обзоре литературы автор проводит анализ отечественных и зарубежных исследований и обсуждает современное состояние вопроса.

Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников.

Вторая глава состоит из подробного изложения дизайна исследования и описания использованных методов. В работе использованы современные молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования, что не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов.

В главе 3 представлен подробный анализ клинико-инструментальных данных исследованных групп пациентов, проводится сравнительный анализ оцениваемых параметров между группами. Описана динамика исследованных параметров в течение 24 месяцев после развития ХСН, индуцированной терапией антрациклинами.

В 4 главе представлено обсуждение полученных результатов, где автор провел анализ собственных данных в сравнении с данными отечественных и зарубежных исследователей.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования сформулированы четко и конкретно, они вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным цели и задачам, достаточно аргументированы.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по работе нет, отдельные неточности и стилистические погрешности были устранены в процессе общения. Возникает лишь единственный вопрос к автору исследования: могут ли молекулярно-генетические особенности развития антрациклин-индуцированной дисфункции миокарда, выявленные в работе, быть использованы не только для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, но и для первичной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии?

Заключение

Диссертация Бобылевой Елены Таировны «Молекулярно-генетические факторы прогрессирования и эффективность вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, индуцированной терапией антрациклинами» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача кардиологии и патологической физиологии, касающаяся выявления факторов риска неблагоприятного течения систолической дисфункции левого желудочка, развившейся через 12 месяцев после химио-лучевой терапии рака молочной железы и оптимизации подходов к лечению хронической сердечной

недостаточности у этих пациенток, основанных на изучении молекулярно-генетических механизмов развития данной патологии.

Актуальность темы исследования, научная новизна и теоретически-практическая значимость исследования позволяют заключить, что работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, № 1690 от 26.09.2022, № 101 от 26.01.2023, № 415 от 18.03.2023, № 1786 от 26.10.2023, № 62 от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а ее автор Бобылева Елена Таировна заслуживает присвоения искомой степени кандидата наук по специальностям 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ю.А. Васюк

«20» января 2025 года

Подпись проф. Васюка заверяю

Заместитель начальника управления –
руководитель кадровой службы



В.А. Варьясова

127006, Москва, улица Долгоруковская, дом 4
Моб. тел. +7(985) 767-85-84
Адрес электронной почты: Uvasyuk@yandex.ru