

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Гендлина Геннадия Ефимовича на диссертационную работу Павловца Вадима Петровича на тему «Фармакологическая коррекция дисфункции миокарда при химиотерапии рака молочной железы», представленную в диссертационный совет 21.2.014.04 при ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное новообразование у женщин в Российской Федерации с ежегодным приростом заболеваемости. При этом средний возраст заболевших составляет всего 61,5 года. Благодаря более ранней диагностике и современной комбинированной терапии РМЖ в последние годы достигнуто снижение стандартизованного показателя смертности от этой онкопатологии. Вместе с тем высокоэффективная адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) РМЖ, включающая антрациклиновые антибиотики, нередко осложняется серьезными кардиальными нарушениями, среди которых особую озабоченность вызывает развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), ассоциирующейся с неблагоприятным исходом.

Актуальность данной проблемы возрастает в связи с неуклонным увеличением количества людей со стойкой ремиссией после комплексного лечения рака. Все это привело к созданию новой отрасли медицины – кардиоонкологии, клинические рекомендации в которой пока еще не имеют доказательной базы, основывающейся на результатах крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

Ключевая задача современной кардиоонкологии – предотвратить, своевременно выявить и скорректировать кардиотоксические осложнения противоопухолевого лечения далека от окончательного решения. В то время как комплексная клиничко-инструментальная оценка структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы онкологических пациентов

представляется определенной, первичная медикаментозная профилактика кардиотоксичности до, во время и после завершения противоопухолевой терапии все еще недостаточно эффективна.

В небольших исследованиях последних лет получены противоречивые результаты применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -адреноблокаторов, статинов в отношении предупреждения кардиотоксического действия ПХТ, включавшей антрациклины. Наиболее сложна и рискованна ПХТ онкологического заболевания у пациентов с исходно тяжелой сердечно-сосудистой патологией, повышающей вероятность развития кардиотоксических осложнений. Это объясняет исключение таких пациентов из исследований лекарственных средств с потенциальными кардиопротективными свойствами.

Современная фармакотерапия ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) основывается на новых принципах назначения комбинаций препаратов, имеющих убедительные доказательства улучшения выживаемости. Одним из них является сакубитрил/валсартан, который до недавнего времени практически не применялся в кардиоонкологии. Выбор сакубитрила/валсартана для диссертационного исследования В.П. Павловца представляется своевременным, логичным и достаточно смелым решением, а полученные в работе результаты являются остро актуальными, способными оказать влияние на реальную клиническую практику ведения пациенток, получающих комплексное лечение РМЖ на фоне ХСН.

Достоверность результатов и научная новизна диссертационного исследования

Диссертационная работа В.П. Павловца выполнена с участием отвечающих критериям включения и невключения 127 женщин с РМЖ, которые подвергались комплексному радикальному хирургическому и химиотерапевтическому лечению на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края. Последующие длительное проспективное наблюдение, клинико-инструментальное и биохимическое обследование, а также лечение сердечно-сосудистой патологии проводилось соискателем в условиях многопрофильной

клиники «МАММЭ» г. Краснодара. Дизайн исследования предполагал рандомизацию отобранных пациенток с РМЖ в две группы (основную и контрольную) с оценкой заранее определенных исходов лечения в течение 5 лет.

В составе комплексной терапии ХСН для блокады ренин-ангиотензиновой системы в основной группе 63 пациенткам назначался сакубитрил/валсартан, а 64 больным контрольной группы – кандесартан. Дозы препаратов титровались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Для повторного обследования пациенток в динамике использовались современные клинические, лабораторные, инструментальные методики, нагрузочный тест, анкетирование, позволившие соискателю получить значительный объем достоверных данных, на основе которых были сформулированы основные положения и выводы диссертации.

В частности, автором анализировались и сопоставлялись показатели электрокардиографии, мониторинга электрокардиограммы по Холтеру, эхокардиографии, биомаркеров повреждения миокарда и тяжести ХСН, толерантности к физической нагрузке, качества жизни у пациенток с РМЖ в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана. С помощью статистической обработки данных установлены значимые различия ряда показателей, что позволило сформулировать научные положения, представленные в диссертации.

Несколько результатов и положений диссертационной работы В.П. Павловца являются новыми. Впервые в рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности и безопасности сакубитрила/валсартана и кандесартана у пациенток с РМЖ и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, получавших потенциально кардиотоксичную ПХТ. Оценены частота встречаемости желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий при ПХТ РМЖ, а также действие на них сакубитрила/валсартана и кандесартана. Установлено превосходство сакубитрила/валсартана в сравнении с кандесартаном во влиянии на клинический статус, ФВ ЛЖ, бремя желудочковой аритмии, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных с высоким риском прогрессирования ХСН на фоне применения и после ПХТ с использованием доксорубина. Впервые показана способность терапии ХСН

со сниженной ФВ ЛЖ сакубитрилом/валсартаном предупреждать прогрессирование систолической дисфункции и уменьшать риск смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет после проведения ПХТ РМЖ, ключавшей доксорубицин.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается продуманными методологией и дизайном исследования, полученными в процессе работы убедительными результатами. Основные данные диссертационного исследования представлены в информативных таблицах и наглядных рисунках. Сформулированные выводы диссертации соответствуют поставленным задачам исследования, в полной мере обоснованы полученными результатами, подтверждаются математической обработкой собранных данных. Практические рекомендации конкретны и предлагают практикующим врачам понятную схему эффективной терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в случае применения ПХТ РМЖ с использованием доксорубицина.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость работы заключается в применении нового класса лекарственных препаратов, успешно использующегося при лечении ХСН, для достижения кардиопротекции у пациенток РМЖ и сниженной ФВ ЛЖ в процессе потенциально кардиотоксичной ПХТ и в отдаленном периоде после нее. Полученные автором результаты расширяют научные представления о возможности проведения всего запланированного объема ПХТ РМЖ у пациенток группы наиболее высокого риска прогрессирования ХСН, снижения смертности от сердечно-сосудистых причин без ухудшения прогноза онкологического заболевания.

Практическая значимость работы состоит в обоснованном предложении практикующим врачам эффективной и безопасной схемы терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у пациенток, получающих потенциально кардиотоксичную ПХТ по поводу РМЖ. Сакубитрил/валсартан, включенный в эту схему, доступен для онкологических больных по льготе, позволяет снизить риск

прогрессирования ХСН в процессе и после ПХТ с использованием антрациклинов, улучшая 5-летнюю выживаемость пациентов.

Результаты диссертационного исследования В.П. Павловца внедрены в практику работы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края, а также многопрофильной клиники «МАММЭ» г. Краснодара. Основные научные положения диссертации используются в преподавании на циклах повышения квалификации врачей, проводимых на кафедре терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации

Диссертация В.П. Павловца представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в котором достигнута его цель и решены все поставленные задачи. Рукопись имеет классическую структуру, изложена на 145 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственные результаты, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель, содержащий 297 источников литературы, в том числе 36 отечественных и 261 – иностранных авторов. Диссертация содержит 13 таблиц и иллюстрирована 6 рисунками. Работа написана в строгом научном стиле, хорошим литературным языком, оформление полученных результатов, иллюстративных материалов соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

В главе «Обзор литературы» проанализированы практически все значимые публикации по теме кардиотоксичности антрациклинов и доступных способах ее коррекции. Автор приходит к заключению о недостаточной разработанности проблемы кардиопротекции при проведении современной ПХТ онкологических заболеваний с использованием антрациклинов.

Собственные результаты изложены последовательно, логично, с объединением основных данных в таблицах и рисунках формата forest plot, разработанных для графического представления результатов

рандомизированных контролируемых исследований в медицине. Заслуживает особого внимания использование классического для онкологии 5-летнего периода наблюдения за участницами исследования, итогом которого явилось значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой кандесартана. Необходимо отметить, что отрицательного влияния на прогноз онкологического заболевания в группе сакубитрила/валсартана не отмечалось, что указывает на безопасность впервые исследованной в работе схемы кардиопротективной терапии.

«Обсуждение результатов исследования» содержит сравнение полученных автором данных с результатами других исследований сакубитрила/валсартана у пациентов с ХСН. Упоминаются единичные наблюдательные исследования и сообщения об отдельных случаях применения сакубитрила/валсартана у онкологических пациентов. Автор обсуждает вероятные механизмы кардиопротективного действия сакубитрила/валсартана.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Основные положения диссертации опубликованы в 4 научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Важнейшие результаты диссертационного исследования подробно изложены в отдельной главе рецензируемой монографии по онкологии, вышедшей в 2024 году. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. В автореферате отражены содержание работы и полученные автором результаты исследования.

Отрицательные стороны работы

Принципиальных замечаний по работе нет.

Глава «Обзор литературы» могла бы быть сокращена за счет менее подробного изложения некоторых экспериментальных исследований и механизмов действия препаратов на молекулярном уровне. Можно было ограничить представление клинических исследований кардиопротективной

терапии метаанализами, представляющими эффекты классов препаратов, не описывая особенности действия каждого препарата внутри класса.

Глава «Обсуждение» также могла быть сокращена путем более лаконичного описания механизмов действия применявшейся терапии, отказа от представления работ, подобных диссертационной, но с крайне малым количеством включенных пациентов.

В тексте встречаются единичные опечатки и стилистические погрешности.

Упомянутые отрицательные стороны работы совершенно не умаляют очевидных достоинств, научной и практической значимости диссертации В.П. Павловца. В целом диссертационная работа может быть охарактеризована положительно.

В процессе чтения текста диссертации возникают вопросы, на которые хотелось бы получить ответы в процессе дискуссии. Несмотря на показанное в работе превосходство сакубитрила/валсартана, в сравнении с кандесартаном, в отношении сердечно-сосудистой смертности пациенток, она оказалась достаточно высокой. Как можно достичь снижения этого остаточного риска смертельного исхода? Каким образом контролировалась приверженность к назначенной терапии участниц исследования?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Павловца Вадима Петровича на тему «Фармакологическая коррекция дисфункции миокарда при химиотерапии рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология, является самостоятельно выполненным завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение научной задачи – эффективной и безопасной фармакологической коррекции дисфункции миокарда при химиотерапии рака молочной железы с использованием антрациклинов, имеющей значение для развития кардиологии.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости представленная диссертационная работа полностью

соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Павловец Вадим Петрович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент: профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук.

Гендлин Генндий Ефимович

117513, Российская Федерация, Москва, улица Островитянова.

Тел.: +7 (495) 434-22-66; e-mail: rsmu@rsmu.ru.

Подпись Г.Е. Гендлина «ЗАВЕРЯЮ»



Кандидат медицинских наук

Ольга Михайловна Демина

« 31 » октября 2024 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте на диссертацию **Павловец Вадима Петровича** на тему «Фармакологическая коррекция дисфункции миокарда при химиотерапии рака молочной железы» по специальности (3.1.20. Кардиология), представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.04, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>)

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень)	Учёное звание	Шифр специальности
1	Гендлин Геннадий Ефимович	1969, Россия	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва профессор кафедры госпитальной терапии имени академика	доктор медицинских наук 3.1.20. – Кардиология, Медицинские науки	профессор	3.1.20. – Кардиология (медицинские науки) Шифр диссозета 21.2.058.04

	Г.И. Сторожакова	
Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за последние 5 лет:		
<p>а) Список научных публикаций в изданиях, входящих в одну из международных реферативных баз данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus, и т.д.)</p>	<p>1. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 7. – С. 109-118.</p> <p>2. Пятилетнее исследование влияния кардиомониторинга на общую выживаемость больных хроническим лимфолейкозом, получающих таргетную терапию ибрутинибом / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Кардиология. – 2022. – Т. 62. №4 – С. 20-29</p> <p>3. Результаты активного дистанционного кардиомониторинга онкогематологических больных / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Российский медицинский журнал. – 2021. – Т. 27, №2. С. 127-138.</p>	
<p>б) Список научных публикаций в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук</p>	<p>1. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактики и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 239-261.</p> <p>2. Антикоагулянтная терапия в условиях особых рисков тромбозов и кровотечений у онкологических больных / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2022. – № 1. – С. 3-11.</p> <p>3. Результаты активного дистанционного кардиомониторинга онкогематологических больных / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Российский медицинский журнал. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 127-138. Емелина, Е. И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактики и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 239-261.</p> <p>4. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии /</p>	

Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 152-233.
5. Ремоделирование сердца у больных с тяжелой систолической дисфункцией, возникшей на фоне противоопухолевой терапии / Е. И. Емелина, А. А. Ибрагимова, Г. Е. Гендлин [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 51-58.

Официальный оппонент - профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ.

Гендлин Г.Е

Сведения верны:

Учёный секретарь учёного совета

(Федеральное государственное

автономное образовательное учреждение

высшего образования «Российский национальный

исследовательский медицинский университет

им. Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент)

«3» октября 2024 г.



О.М. Демина