

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента НАН Беларуси, профессора кафедры внутренних болезней, кардиологии и ревматологии с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «Белорусский государственный медицинский университет» Булгака Александра Григорьевича на диссертацию Карпуть Ирины Александровны «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, отрасли - медицинские науки, по специальности 14.01.05 - кардиология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертация Карпуть Ирины Александровны «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по цели, совокупности решаемых задач, объекту и методам исследования, полученным результатам и выводам, положениям, выносимым на защиту, соответствует отрасли - медицинские науки и специальности 14.01.05 - кардиология, по которой представлена в Совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Актуальность темы диссертации

По статистике рак молочной железы занимает первое место среди злокачественных болезней женщин. На его долю приходится до 16% от всех видов рака. Тактика лечения препаратами атрациклинового ряда себя хорошо зарекомендовала, в тоже время применение данной группы препаратов, в частности, доксорубицина сопровождается кардиотоксичностью с возможным исходом в кардиомиопатию.

Доля тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в группах высокого и очень высокого риска на поздних этапах составляет более 30%, в группах низкого и среднего риска около 20%. В настоящее время не существует достаточно обоснованных критериев мониторинга состояния здоровья сердечно-сосудистой системы в группах пациентов низкого и среднего

риска. В связи с этим разработка новых алгоритмов, дополняющих имеющиеся, будет способствовать более подробному анализу риска внутри данных групп, выделению дополнительных подгрупп риска еще до начала специального лечения, а выявление высокочувствительных показателей ранних изменений в миокарде позволит разработать эффективную систему профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

Таким образом, диссертационная работа Карпуть Ирины Александровны «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином» актуальна.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Соискателем установлено, что у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий, после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения ранняя кардиотоксичность выявляется в 19% и 26,6% случаев.

Впервые определены пороговые величины абсолютных значений глобальной продольной деформации миокарда для выявления ранней кардиотоксичности у пациентов среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий, после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения.

Выявлена связь между относительным снижением глобальной продольной деформации миокарда более 12% и уровнями высокочувствительного тропонина I, ММР-3 в плазме крови через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий.

Впервые в селективной выборке жителей Беларуси у пациентов с установленным диагнозом рака молочной железы групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий, получающих химиотерапию доксорубицином изучено распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов rs2232228 (ген HAS3), rs2229774 (ген RARG), rs1056892 (ген CBR3), rs1786814 (ген CELF4), rs1695 (ген GSTP1), rs8187710 (ген ABCC2), rs7853758 (ген SLC28A3), rs243865 (ген MMP-2), rs243866 (ген MMP-2), rs35068180 (ген MMP-3), rs522616 (ген MMP-3), rs679620 (ген MMP-3), rs17576 (ген MMP-9), rs3918242 (ген MMP-9).

Впервые в исследуемой когорте жителей Беларуси определена связь между аллелью А полиморфизма rs2232228 гена HAS3, аллелью G полиморфизма

rs1056892 гена CBR3, генотипом GG полиморфизма rs1695 гена GSTP1, аллелью Т полиморфизма rs243865 гена MMP-2 и ранней кардиотоксичностью у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином; выявлена связь между аллелью А полиморфизма rs1695 гена GSTP1, генотипом ТТ полиморфизма rs679620 гена MMP-3, аллелью Т полиморфизма rs3918242 гена MMP-9 и ранней кардиотоксичности у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином.

Впервые предложен метод оценки вероятности развития ранней кардиотоксичности у пациентов с установленным диагнозом рака молочной железы групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий на этапе после окончания химиотерапии доксорубицином с чувствительностью 70%, специфичностью 78,1% и через 12 месяцев с момента ее завершения с чувствительностью 93,3%, специфичностью 69,1%.

Степень новизны в диссертационном исследовании подтверждается наличием публикаций в статьях и 2 инструкциях по применению.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа является научно-обоснованным, завершенным исследованием, с четко сформулированными целью, задачами и выводами.

Достоверность полученных результатов и выводов подтверждена хорошей методологией и достаточным объемом исследования. Автором проведено обследование 100 женщин с раком молочной железы с использованием современных инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования. Научные результаты и разработанные практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту и в заключении. Анализ, статистическая обработка данных проведены корректно, что дает основание считать выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Карпуть И.А. обоснованными и достоверными.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

На защиту вынесено 5 основных положений диссертации, обеспечивающих научную значимость, которая заключается в том, что:

Показано относительное снижение глобальной продольной деформации миокарда (GLS) более 12% у 19% и 26,6% пациентов из исследуемой когорты пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения.

Установлено, что диагностика ранней кардиотоксичности может проводиться посредством измерения абсолютных значений глобальной продольной деформации миокарда, после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий.

Выявлено, что у пациентов с установленным диагнозом рака молочной железы групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий и наличием ранней кардиотоксичности через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином определен достоверно более высокий уровень высокочувствительного сердечного тропонина (hs-cTnI) и более низкий уровень матриксной металлопротеиназы 3 (ММР-3) в плазме крови по сравнению с пациентами без ранней кардиотоксичности. У пациентов с наличием ранней кардиотоксичности через 12 месяцев с момента завершения химиотерапии доксорубицином относительное увеличение уровня hs-cTnI и относительное снижение уровня ММР-3 статистически значимо больше по сравнению с пациентами без ранней кардиотоксичности.

Определено носительство аллели А полиморфизма rs2232228 гена HAS3, аллели G полиморфизма rs1056892 гена CBR3, генотипа GG полиморфизма rs1695 гена GSTP1, аллели Т полиморфизма rs243865 гена ММР-2 у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий статистически значимо связано с наличием ранней кардиотоксичности после окончания химиотерапии доксорубицином. Носительство аллели А полиморфизма rs1695 гена GSTP1, генотипа ТТ полиморфизма rs679620 гена ММР-3, аллели Т полиморфизма rs3918242 гена ММР-9 у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий статистически значимо связано с наличием ранней кардиотоксичности через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином.

Разработано прогнозирование вероятности развития ранней кардиотоксичности после окончания химиотерапии доксорубицином с использованием уравнения, учитывающего совокупное влияние аллели G полиморфизма rs2232228 гена HAS3, аллели Т полиморфизма rs243865 гена ММР-2, аллели 6А полиморфизма rs35068180 гена ММР-3, аллели G полиморфизма rs1056892 гена CBR3 и аллели А полиморфизма rs1695 гена GSTP1. Прогнозирование вероятности развития ранней

кардиотоксичности через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином осуществляется с использованием разработанного уравнения, учитывающего совокупное влияние аллели G полиморфизма rs2232228 гена HAS3, аллели 5A полиморфизма rs35068180 гена MMP-3, аллели A полиморфизма rs243866 гена MMP-2, аллели T полиморфизма rs3918242 гена MMP-9.

Практическая значимость данной научно-исследовательской работы, заключается в определении относительного снижения GLS после и через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий с целью выявления ранней кардиотоксичности. Диагностика может проводиться посредством измерения абсолютных значений GLS (%) после окончания химиотерапии доксорубицином (абсолютные значения GLS – 17,8%) и через 12 месяцев с момента ее завершения (абсолютные значения GLS – 18,0%)

С целью прогнозирования вероятности развития ранней кардиотоксичности после окончания химиотерапии доксорубицином у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий рекомендуется определение полиморфизмов генов HAS3, CBR3, GSTP1, MMP-2. С целью прогнозирования вероятности развития ранней кардиотоксичности у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий на этапе через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином рекомендуется определение полиморфизмов генов GSTP1, MMP-3, MMP-9.

Для оценки вероятности развития ранней кардиотоксичности доксорубицином у пациентов с раком молочной железы групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий до начала химиотерапии с разработаны калькуляторы.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования изложены в 27 научных публикациях общим объемом 13,4 авторского листа: в том числе 12 статей объемом 11,5 авторского листа (единолично 1 статья - 0,55 авторского листа) в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 8 статей объемом 1,1 авторского листа и 5 тезисов докладов объемом 0,5 авторского листа в журналах, сборниках научных трудов и материалах съездов и конференций; 2 инструкции по применению (0,3 авторского листа).

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация написана на русском языке. Состоит из оглавления, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного исследования, трех глав с изложением собственных результатов исследований, заключения, списка использованных источников, списка публикаций соискателя и приложений. Полный объем диссертации составляет 150 страниц компьютерного текста. Библиографический список включает 176 использованных источников (на русском языке – 29, на иностранном языке – 147), список публикаций соискателя ученой степени – 27 работ. Диссертационная работа иллюстрирована 24 рисунками (8 страниц), содержит 41 таблицу (18 страниц) и включает 2 приложения (9 страниц).

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Замечания по диссертации

В диссертационной работе имеются единичные опечатки, пунктуационные и стилистические неточности, обилие сокращений. Выше указанные замечания незначительны и ничуть не снижают научную и практическую значимость работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация Карпуть И.А. является законченным квалификационным научным трудом, выполненном самостоятельно на профессиональном уровне, и свидетельствует о способности автора формулировать актуальную медицинскую задачу, избирать методологию исследования, самостоятельно делать научно доказанные обобщения. Выводы и практические рекомендации диссертации носят направленный медицинский аспект. Научная квалификация соискателя соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Карпуть Ирины Александровны «Диагностические и прогностические показатели ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином», является законченной, квалификационной, самостоятельно

выполненной работой, свидетельствующей о личном вкладе в медицинскую науку, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится научно обоснованное решение задачи по выявлению диагностических и прогностических показателей ранней кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы групп низкого и среднего риска при химиотерапии доксорубицином.

По актуальности, объему проведенных исследований, полученным результатам, научно-практической значимости данная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 20, 21 «Положения ВАК Республики Беларусь о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», а ее автору может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология за:

- Выявление у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий после окончания химиотерапии рака молочной железы доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения статистически значимое относительное снижение GLS, % ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Ранняя кардиотоксичность (относительное снижение GLS более 12%) выявлена после окончания химиотерапии доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения у 19% и 26,6% пациентов исследуемой когорты групп среднего и низкого риска сердечно-сосудистых событий;

- Доказательство, что эхокардиографическим маркером ранней кардиотоксичности у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий является абсолютное значение GLS, измеренное после окончания химиотерапии доксорубицином (ОШ=54,1, 95% ДИ 10,95-267,15, $p < 0,001$) и через 12 месяцев с момента завершения химиотерапии (ОШ=54,1, 95% ДИ 10,95-267,15, $p < 0,001$). По результатам ROC-анализа абсолютные значения GLS – 17,8% и 18,0% после окончания химиотерапии и через 12 месяцев с момента ее завершения продемонстрировали высокие показатели чувствительности (87,9 и 87,9% соответственно) и специфичности (84,2 и 83,7% соответственно), а также высокую площадь под ROC-кривой (0,903, 95% ДИ 0,832-0,973 и 0,897, 95% ДИ 0,819-0,975;

- Определение у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий статистически значимого увеличения продолжительности зубца Р ($p < 0,001$), интервалов Р-Q ($p < 0,001$), QRS ($p = 0,005$), Q-Tc ($p < 0,001$), J-Tc ($p = 0,023$), $T_{peak}-T_{endc}$ ($p = 0,009$), Q-Tdc ($p = 0,006$), средней ЧСС ($p = 0,011$), количества наджелудочковой экстрасистолии ($p < 0,001$) после окончания химиотерапии доксорубицином и статистически значимое увеличение продолжительности зубца Р ($p = 0,007$), интервалов Р-Q ($p < 0,001$), $T_{peak}-T_{end}$ ($p = 0,042$), Q-Tc ($p < 0,001$), скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса ($p = 0,009$),

количества наджелудочковой экстрасистолии ($p=0,002$), эпизодов ($p=0,026$) и времени синусовой тахикардии ($p=0,029$) через 12 месяцев с момента завершения химиотерапии. Согласно результатам ЭКГ и суточного ХМ после окончания химиотерапии доксорубицином и через 12 месяцев с момента ее завершения выявлены минимальные изменения показателей, которые находились в пределах нормальных значений;

- Диагностику у пациентов с раком молочной железы групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий достоверно более высоких уровней тропонинов I и T, NT-proBNP, MMP-3 ($p=0,006$, $p=0,003$, $p=0,040$ и $p<0,001$ соответственно) после окончания химиотерапии доксорубицином; через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином - достоверно более высоких уровней hs-cTnI, cTnT, MMP-2 ($p<0,001$) и более низких уровней NT-proBNP, MMP-3, MMP-9 ($p<0,001$). У пациентов с наличием ранней кардиотоксичности через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином уровень hs-cTnI достоверно выше ($p=0,011$), чем в подгруппе пациентов без ранней кардиотоксичности. В подгруппе с кардиотоксичностью относительное увеличение уровня hs-cTnI статистически значимо больше по сравнению с подгруппой без кардиотоксичности ($p=0,021$). Значение уровня hs-cTnI $\geq 5,35$ пг/мл в плазме является показателем кардиотоксичности через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином у пациентов групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий (ОШ=2,87, 95% ДИ 1,07-7,72, $p=0,036$). Пациенты с раком молочной железы групп среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых имеют достоверно более высокие уровни MMP-3 ($p<0,001$), после окончания химиотерапии доксорубицином достоверно более низкие уровни MMP-3, MMP-9 ($p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно) и более высокий уровень MMP-2 ($p<0,001$) через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином. У пациентов с наличием ранней кардиотоксичности через 12 месяцев с момента окончания химиотерапии доксорубицином уровень MMP-3 достоверно ниже ($p=0,021$), чем в подгруппе пациентов без ранней кардиотоксичности. В подгруппе с кардиотоксичностью относительное снижение MMP-3 статистически значимо больше по сравнению с подгруппой без кардиотоксичности ($p=0,049$). Уровень MMP-3 через 12 месяцев достоверно ниже исходного уровня в обеих подгруппах;

- Выявление ассоциации между аллелью А полиморфизма rs2232228 гена *HAS3*, аллелью G полиморфизма rs1056892 гена *CBR3*, генотипом GG полиморфизма rs1695 гена *GSTP1*, аллелью T полиморфизма rs243865 гена *MMP-2* с вероятностью развития кардиотоксичности после окончания химиотерапии доксорубицином. Данные аллели и генотипы обладают потенциалом в качестве независимых факторов прогнозирования развития ранней кардиотоксичности с акцентом на мишени, вовлекаемые в процессы метаболизма

и детоксификации доксорубицина и его производных. Установлена ассоциация между аллелью А полиморфизма rs1695 гена GSTP1), генотипом TT полиморфизма rs679620 гена MMR-3, аллелью Т и генотипом СТ полиморфизма rs3918242 гена MMR-9 с вероятностью развития ранней кардиотоксичности впервые через 12 месяцев с момента завершения химиотерапии доксорубицином. Наибольшие различия в частотах встречаемости аллелей и генотипов выявлены среди геномишеней, кодирующих MMR;

- За разработку калькуляторов, для оценки вероятности ранней кардиотоксичности, разработанных на основании полученных моделей до начала химиотерапии доксорубицином, у пациентов с раком молочной железы в группах среднего и низкого риска развития сердечно-сосудистых событий.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси,
профессор кафедры внутренних болезней,
кардиологии и ревматологии с курсом
повышения квалификации и переподготовки
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Удостоверяется
Специалист управления
кадровой политики и правового обеспечения
отдела кадрового обеспечения
повышения квалификации и переподготовки
07.05.2025

Ф.И.О. _____ 20 ____ г.

А.Г. Булгак