

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Баллюзек Марины Феликсовны на диссертационное исследование Кушнаревой Екатерины Алексеевны на тему: «Оценка потенциальных предикторов сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Основная цель кардиоонкологии – предоставление возможности онкологическим пациентам получать эффективную противоопухолевую терапию в течение необходимого времени, минимизируя вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и обеспечивая соответствующую безопасность лечения.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) – новый метод лечения многих типов онкологических заболеваний. Быстрое расширение показаний к применению ИКТ и рост числа пациентов, получающих соответствующую иммунотерапию, приводит к увеличению встречаемости иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), в том числе, и со стороны сердечно-сосудистой системы.

Сердечно-сосудистые осложнения до недавних пор относили к редким иоНЯ на фоне терапии ИКТ. Частота развития иммуноопосредованных миокардитов колеблется в районе 1% с высокой летальностью, достигающей 50%. Однако, сейчас становится ясным, что кардиоваскулярные осложнения недооценены, как с точки зрения спектра проявлений, так и с точки зрения частоты возникновения.

На сегодняшний день идет активное накопление сведений о возникающих сердечно-сосудистых осложнениях ИКТ, их факторах риска, методов диагностики, профилактики и лечения. Все современные подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска пациентов на фоне терапии ИКТ основываются на данных ретроспективных исследований, серий клинических случаев и мета-анализах. Только с середины 2022 года стали появляться

первые небольшие проспективные наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы онкологических пациентов, получающих противоопухолевую иммунотерапию. Данные работы позволяют сделать первые выводы о наличии субклинических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, частоте встречаемости и спектре осложнений. Однако, единичные проспективные исследования имеют отличия в выборках пациентов, разные подходы к определению кардиотоксичности, к методам и объему обследования пациентов, поэтому их результаты на сегодняшний день не могут быть в полной мере сопоставимы, чтобы сформировать представление о наличии специфических для данного вида противоопухолевой терапии факторах риска.

Таким образом, проведение проспективных наблюдений за онкологическими пациентами, получающими терапию ИКТ и поиск предикторов развития сердечно-сосудистых иммуноопосредованных осложнений, на сегодняшний день остается актуальной задачей современной кардиоонкологии. В связи с этим, актуальность настоящего диссертационного исследования не вызывает сомнений и, кроме того, его отличает всесторонний подход к изучению проблемы кардиотоксичности ИКТ, широкий спектр применяемых методов обследования пациентов и тщательный анализ потенциальных факторов риска развития данных осложнений.

Научная новизна и практическая значимость результатов исследования

Автором получены новые данные о динамическом изменении состояния сердечно-сосудистой системы на фоне терапии ИКТ, охарактеризован спектр и частота развития новых сердечно-сосудистых событий, определен предиктор развития нетромбоэмболических сердечно-сосудистых осложнений. Так, исходное значение индекса производительности левого желудочка показало себя, как независимый предиктор развития нетромбоэмболических событий в течение девятимесячного наблюдения.

Также автором впервые представлены результаты суточного мониторирования ЭКГ и ультразвукового исследования сонных артерий на выборке пациентов, получающих противоопухолевую иммунотерапию. Получены данные о приросте числа пациентов с нарушениями ночного дыхания по данным суточного мониторинга ЭКГ и об увеличении доли пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий всего через 3 месяца наблюдения.

В диссертационном исследовании представлены первые данные об экспрессии белка, таргетного для препаратов ИКТ, PD-L1 в миокарде пациентов с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией, которые вносят существенный вклад в изучение гипотезы развития иммуноопосредованных сердечно-сосудистых осложнений.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Настоящее диссертационное исследование соответствует общепринятым нормам. Цель исследования сформулирована грамотно, а поставленные задачи полностью соответствуют цели. Исследование представлено ретроспективной, проспективной частями и иммуногистохимическим исследованием. Проспективная часть исследования носит наблюдательный характер, в ходе которого выполнено наблюдение за 60 онкологическими пациентами. Сформулированные выводы и практические рекомендации основываются на результатах настоящего исследования и их достоверность не вызывает сомнений.

По итогам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из которых 5 полнотекстные статьи: 3 в изданиях, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии, и 2 статьи в международных изданиях первого квартиля цитирования.

Оценка оформления и содержания диссертации

Диссертационная работа Кушнаревой Екатерины Алексеевны оформлена по классическому варианту и соответствует требованиям ВАК и ГОСТ. Работа изложена на 117 страницах машинописного текста. Диссертация написана с соблюдением научного стиля, иллюстрирована 18 рисунками и 12 таблицами, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 113 источников.

В разделе «Введение» автором обоснована актуальность темы диссертационного исследования, его научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования, приводятся основные положения, выносимые на защиту, и результаты апробации полученных результатов.

Первая глава, «Обзор литературы», состоит из 5 разделов, посвященных развитию кардиоонкологии, как отдельного научно-практического направления медицины, механизмам действия ИКТИ, эпидемиологии осложнений ИКТИ, механизмам развития иммуноопосредованных сердечно-сосудистых осложнений и их факторам риска. Представленный обзор литературы в полной мере раскрывает актуальность выбранной темы исследования, подчеркивает существующие пробелы в доказательной базе и подводит к обозначенной цели исследования.

Вторая глава, «Материалы и методы», содержит полную, последовательную и достаточную информацию о дизайне всех трех этапов исследования. Автор подробно описывает выбранные методы обследования пациентов и анализа гистологического материала. Все методы представляются современными и адекватными для достижения поставленных задач. Подробно разъяснены подходы к статистическому анализу данных.

Третья глава, «Результаты исследования», содержит подробные сведения об основных результатах, полученных в ходе настоящего диссертационного исследования. Глава начинается с описания результатов ретроспективного исследования, представлены данные о характере

опухолевого процесса, противоопухолевой терапии и сердечно-сосудистой коморбидности. Следом изложены результаты проспективного наблюдательного исследования. Подробно описан спектр сердечно-сосудистых осложнений, приведено сравнение исходных характеристик пациентов с и без проявлений кардиотоксичности. Представлены результаты динамики уровня маркеров повреждения миокарда, сердечной недостаточности и воспаления на фоне терапии, динамика инструментальных методов исследования: эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ, ультразвукового исследования сонных артерий. Выявлены и описаны предикторы неблагоприятных исходов и развития сердечно-сосудистых осложнений. В завершении представлены результаты гистологического и иммуногистохимического исследований с подробным описанием особенностей экспрессии PD-L1 в образцах ткани миокарда.

Четвертая глава, «Обсуждение», является обобщением полученных результатов и сопоставлением их с современными литературными данными. Автор приводит подробное описание полученных результатов, объясняя полученные закономерности, опираясь на актуальную научную литературу.

Выводы и практические рекомендации написаны кратко и емко, логически вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Кушнаревой Екатерины Алексеевны не имеется. Отдельные стилистические неточности не снижают научной и практической значимости работы.

В рамках научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В связи с чем, пациенты, которые были включены в группу без исходных заболеваний сердечно-сосудистой системы получали

сопутствующую кардиальную терапию, в том числе, статины и антикоагулянты?

2. Как можно объяснить значение приема статинов, как фактора, влияющего на степень снижения фракции выброса левого желудочка при проведении иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек? Возможно ли, что предиктором иНЯ было влияние не самих статинов, а тех факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с которыми применялась эта группа препаратов?
3. Учитывался ли такой фактор риска развития кардиальных сердечно-сосудистых иммуноопосредованных нежелательных явлений, как предшествующая кардиотоксическая химиотерапия?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Кушнаревой Екатерины Алексеевны на тему: «Оценка потенциальных предикторов сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология является целостной и завершенной научно-квалификационной работой, в которой оценены краткосрочные сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек, определены предикторы неблагоприятных исходов и изучен характер экспрессии белка, участвующего в регуляции иммунного ответа, на поверхности миокарда при отдельных сердечно-сосудистых заболеваниях.

С учетом актуальности, научной новизны, объема проведенных исследований и практической значимости полученных результатов,

представленная работа соответствует критериям, установленным п.9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент:

Заместитель главного врача по
медицинской части,
Федерального государственного бюджетного
учреждения здравоохранения
Санкт-Петербургская клиническая больница
Российской Академии наук
доктор медицинских наук, профессор Баллюзек Марина Феликсовна

«*21*» *ср* _____ 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Баллюзек Марины Феликсовны заверяю:



Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии наук
Адрес: 194017, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д.72, лит.А
Электронная почта: hospital@spbkbbran.ru