

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Гендлина Геннадия Ефимовича**
на диссертацию Кушнаревой Екатерины Алексеевны
«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. Благодаря прорыву в консервативных методах лечения злокачественных новообразований, значительно увеличилась продолжительность жизни онкологических пациентов, которые ранее имели неблагоприятный прогноз. В то же время, применяемые эффективные лекарственные противоопухолевые средства способны оказывать токсическое воздействие на сердечно-сосудистую систему – вызывать кардиотоксичность. До последнего времени считалось, что тяжелое поражение сердца и сосудов возникает редко, однако вместе с быстрым увеличением количества излечившихся от онкологического заболевания пациентов и/или вышедших в длительную ремиссию, увеличивается и число больных с проявлениями патологических воздействий на сердце противоопухолевых препаратов. Крайне важно также, что появляются новые высоко эффективные противоопухолевые препараты, обладающие способностью вызывать кардиотоксичность.

Все сказанное выше привело к появлению нового направления в кардиологии – так называемой кардиоонкологии, задачей которой, прежде всего является разработка методов первичной и вторичной профилактики кардиотоксичности, а также, при необходимости, ее лечения. Борьба с кардиотоксичностью это по сути дела важный путь к профилактике ХСН.

Одной из групп новых препаратов, показавших свою высокую результативность, являются ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (Immune checkpoint inhibitors). К настоящему времени сообщается о случаях тяжелой кардиотоксичности при их применении.

Иммунная противоопухолевая терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа – революционный метод лечения широкого спектра злокачественных новообразований на поздних стадиях заболевания, который на протяжении последних 10 лет широко внедряется в рутинную онкологическую практику.

Первыми серьезными осложнениями ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, к которым было приковано внимание кардиоонкологического сообщества, были воспалительные заболевания сердца и сосудов: миокардиты, перикардиты, васкулиты. Дальнейшие наблюдения продемонстрировали развитие более широкого спектра сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с противоопухолевой иммунотерапией, таких как: сердечная недостаточность, нарушения ритма, инфаркты миокарда, инсульты. Однако, несмотря на широкое распространение данного вида противоопухолевой терапии, высокую частоту сердечно-сосудистых событий, влияющих на тактику ведения пациентов, на сегодняшний день резко ограничено число проспективных наблюдений, позволяющих сложить представление о динамическом изменении состояния сердечно-сосудистой системы в процессе лечения и выявить специфические для данного вида терапии предикторы развития осложнений. Также остается открытым и обсуждаемым вопрос патогенеза развития иммуноопосредованных осложнений противоопухолевой иммунотерапии.

В диссертационном исследовании Кушнаревой Е.А. приведены результаты проспективного наблюдения за онкологическими пациентами с опухолями различной локализации на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Проведен сравнительный анализ динамики показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, между группами пациентов с и без исходных сердечно-сосудистых заболеваний. Выполнена оценка влияния исходных данных на развитие сердечно-сосудистых событий. Также, в рамках раскрытия одной из обсуждаемых гипотез развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, проведено иммуногистохимическое исследование с определением белка PD-L1 в ткани миокарда неонкологических пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Научная новизна и практическая значимость результатов. Научная новизна диссертационной работы заключается в представлении результатов проспективного исследования с динамической оценкой состояния сердечно-сосудистой системы, выполненного по расширенному протоколу обследования кардиоонкологических пациентов.

В ходе наблюдения установлен высокий процент развития новых сердечно-сосудистых событий, включая субклиническое снижение фракции

выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка, с высокой летальностью.

Показано наличие динамических изменений эхокардиографических параметров: увеличение диаметра восходящей аорты, размеров левого предсердия, правого желудочка, конечного систолического объема левого желудочка и снижение фракции выброса левого желудочка. Установлено наличие прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий.

Проведен анализ предиктивной ценности исходных данных в отношении последующего развития сердечно-сосудистых событий. Показано, что индекс производительности левого желудочка является независимым предиктором развития нетромбоэмболических событий. Также установлены факторы, влияющие на выраженность изменения фракции выброса левого желудочка.

Также впервые проведен сравнительный анализ экспрессии PD-L1 в ткани миокарда неонкологических пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии и миокардом пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, и установлена связь экспрессии с эхокардиографическими и лабораторными показателями.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Настоящее диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Дизайн включает в себя три элемента: ретроспективный анализ, проспективное наблюдательное исследование и иммуногистохимическое исследование. Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается полнотой изложенного материала, удовлетворительным объемом выборки, использованием адекватных поставленным задачам методов исследования и статистического анализа данных.

Объем и структура диссертации. Диссертация Кушнаревой Е.А. изложена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ. Работа изложена на 117 страницах печатного текста, иллюстрирована 18 рисунками и 12 таблицами. Текст диссертационного исследования включает в себя следующие разделы: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы.

Во введении автором изложены актуальность темы диссертации, научная новизна, практическая значимость, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, и сведения об апробации полученных результатов.

В первой главе, обзоре литературы, представлен глубокий анализ литературы по проблеме кардиотоксичности противоопухолевых методов лечения, в том числе иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Последовательность и качество изложенного материала свидетельствует о глубоких знаниях диссертанта в области кардиологии и кардиоонкологии и его способности критически подходить к анализу научных данных. Также диссертантом четко и понятно изложены пробелы в исследуемой проблеме, которые послужили предпосылками для планирования и проведения диссертационного исследования и полностью обосновывают его актуальность.

Во второй главе, материалы и методы, подробно описаны материал и методы, применяемые в ходе исследования, отражена общая структура диссертации, изложены критерии включения и невключения пациентов, их исходные характеристики, а также представлено подробное описание применяемых методов исследования и статистического анализа данных.

В третьей главе, результаты исследования, представлены данные о исходной сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов, получающих иммунотерапию, описан спектр и частота развития новых сердечно-сосудистых событий на фоне терапии, продемонстрированы результаты сравнительного анализ исходных данных пациентов без развития проявлений кардиотоксичности и с ними. Приведены результаты анализа динамических изменений лабораторных и инструментальных данных обследования сердечно-сосудистой системы на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, описаны предикторы развития неблагоприятных исходов, тромботических сердечно-сосудистых событий и факторы, влияющие на степени динамического изменения фракции выброса левого желудочка.

В четвертой главе, обсуждение, автором представлен глубокий анализ полученных в ходе исследования данных и сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, научно обоснованы и полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Замечания к работе. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Кушнаревой Е.А. на тему «Оценка

потенциальных предикторов сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа», представленному на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология, не имеется. Отдельные стилистические неточности не снижают научной и практической значимости работы.

В рамках научной дискуссии можно сформулировать следующие вопросы к автору диссертационного исследования:

1. Была ли попытка оценить прогностическую ценность существующих методов и шкал оценки риска развития кардиотоксичности на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, в том числе шкалы, разработанной О. Oren с соавторами, которая подробно описывается в обсуждении диссертационного исследования?
2. Что послужило предпосылками для выбора образцов миокарда для иммуногистохимического исследования от пациентов с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией, а не с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Заданные вопросы носят уточняющий и познавательный характер и не влияют на общее благоприятное впечатление о качестве диссертационного исследования.

Заключение. Диссертационная работа 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – найден предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне противоопухолевой иммунотерапии и получены ценные данные в контексте изучения одной из гипотез развития иммуноопосредованных побочных эффектов терапии.

С учетом актуальности, объема проведенной работы, научной новизны и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п.9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от

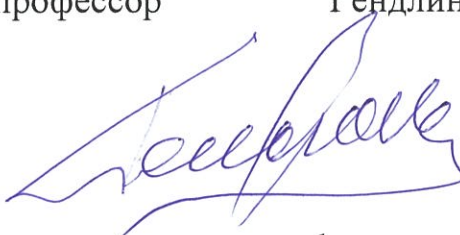
28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор работы заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры госпитальной терапии
имени академика Г.И. Сторожакова
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Гендлин Геннадий Ефимович

«06» сентября 2023 г.



Подпись доктора медицинских наук, профессора Гендлина Геннадия Ефимовича «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат медицинских наук



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования "Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Тел. +7 (495) 434-61-29; E-mail: rsmu@rsmu.ru