

УТВЕРЖДАЮ

Проректор ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-
стоматологический университет им.
А.И. Евдокимова» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор
Крихели Нателла Ильинична

« 29 » июля

2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Кушнаревой Екатерины Алексеевны на тему: «Оценка потенциальных предикторов сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

Актуальность проведенного исследования

В результате эффективной противоопухолевой терапии с конца XX века наблюдается снижение смертности от онкологических заболеваний и увеличивается число пациентов, достигших стойкой ремиссии. В этой связи большое клиническое значение приобретают осложнения, индуцированные противоопухолевой терапией. С появлением различных вариантов консервативного лечения злокачественных новообразований (химио-, таргетная, иммунотерапия) и существенным расширением спектра выявляемых в ходе противоопухолевого лечения сердечно-сосудистых осложнений термин «кардиотоксичность» претерпел значительную трансформацию. И в настоящее время кардиотоксичность является ведущей причиной смертности онкологических пациентов, не связанной с течением онкологического заболевания.

Иммунная противоопухолевая терапия ингибиторами контрольных точек – пример противоопухолевого лечения, сердечно-сосудистые

осложнения которого не укладываются в ранее привычный термин кардиотоксичности, под которой на рубеже веков подразумевалось лишь снижение фракции выброса с последующим развитием хронической сердечной недостаточности. Результаты ретроспективных исследований демонстрируют развитие на фоне противоопухолевой иммунотерапии и таких осложнений, как инфаркты миокарда, ишемические инсульты, нарушения ритма и проводимости, воспалительные заболевания сердца. Развитие сердечно-сосудистых осложнений неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов и течение основного заболевания в виду вынужденной отмены высокоэффективных схем противоопухолевой терапии.

Одной из ведущих задач кардиоонкологии на начальном этапе изучения нового вида терапии на развитие осложнений является определение спектра и истинной частоты осложнений, а также определение факторов риска их развития. Современные кардиоонкологические рекомендации по ведению онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, основываются на опыте отдельных клинических наблюдений, а также результатах систематических анализов и ретроспективных исследований. Но актуальный на сегодняшний день принцип разделения пациентов на группы риска развития кардиотоксических осложнений не прошел должной валидации в проспективных исследованиях и его истинная клиническая значимость требует уточнения.

Таким образом, настоящее диссертационное исследование, в ходе которого проведено проспективное наблюдение за 60 онкологическими пациентами и выявлены предикторы развития неблагоприятных исходов и нетромбоэмболических сердечно-сосудистых осложнений, является высокоактуальным и направлено на решение важной задачи современной кардиоонкологии.

Научная новизна в исследовании и полученных результатах

В настоящем исследовании в ходе проведения комплексного обследования сердечно-сосудистой системы получены данные о изменении ее

состояния на фоне противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Охарактеризован спектр проявлений и частота развития кардиотоксичности, описаны динамические изменения маркеров воспаления, повреждения миокарда и сердечной недостаточности, представлена динамика изменения эхокардиографических параметров, данных ультразвукового исследования сонных артерий и суточного мониторирования ЭКГ.

Автором диссертационной работы определены независимые предикторы неблагоприятных исходов и развития нетромбоэмболических событий. Так, исходный уровень С-реактивного белка показал себя независимым предиктором смерти от любых причин, а исходное значение индекса Tei левого желудочка – независимым предиктором развития нетромбоэмболических сердечно-сосудистых событий.

Также в работе представлены результаты изучения особенностей экспрессии белка PD-L1, одной из мишеней ингибиторов контрольных точек иммунитета, в миокарде неонкологических пациентов с терминальными формами сердечно-сосудистых заболеваний. При этом выявлена связь объема экспрессии с рядом эхокардиографических и лабораторных показателей.

В настоящее время поиск предикторов развития сердечно-сосудистых событий на фоне противоопухолевой иммунотерапии является важным направлением исследований в современной кардиоонкологии, которое позволит в будущем сформировать специфические для данной терапии шкалы риска развития осложнений и улучшить контроль за проявлениями кардиотоксичности у пациентов высокого риска.

Практическая значимость исследования

Полученные данные о прогностической ценности индекса Tei левого желудочка могут быть учтены в оптимизации эхокардиографического протокола обследования онкологических пациентов перед началом терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Полученные результаты о темпах прогрессирования атеросклероза сонных артерий на фоне противоопухолевой иммунотерапии позволяют говорить о ценности ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий перед началом и в процессе лечения для своевременной оптимизации гиполипидемической и дезагрегантной терапии.

Представленные в диссертационном исследовании результаты суточного мониторинга ЭКГ также дают основание рассматривать выявленные в ходе исследования нарушения дыхания во время сна, как потенциальный прогностический маркер неблагоприятных исходов. Однако, данное утверждение требует проведения дальнейших многоцентровых исследований и подтверждения на большей выборке пациентов.

Достоверность и обоснованность основных научных положений, результатов, выводов и рекомендаций

Обоснованность основных положений и выводов настоящего диссертационного исследования базируется на достаточном объеме клинического материала, использовании адекватных методов обследования и наблюдения, соответствующих цели и задачам работы.

Изложение основных результатов работы последовательно и обосновано. Полученные на каждом этапе исследования результаты детально проанализированы с использованием современными и адекватными задачам исследования методами статистической обработки данных лицензированными статистическими программами. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, корректны, являются логическим продолжением существа диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 8 печатных работах, 3 из которых опубликованы в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ», а

2 – в англоязычных изданиях, входящих в международные базы данных (Scopus, Web of science).

Оформление основного текста диссертации и автореферата соответствует требованиям ГОСТ.

Рекомендации по использованию рекомендаций и выводов, полученных в диссертации

Полученные Кушнаревой Е.А. результаты могут быть включены в образовательный блок по кардиоонкологии в структуре общей образовательной программы студентов высших образовательных медицинских учреждений и обучающихся на программах постдипломного образования по специальностям «кардиология», «терапия», «онкология».

Практические рекомендации, выдвинутые по итогам проведенного исследования, могут быть учтены при составлении экспертной рекомендательной документации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии и внедрены в лечебно-диагностический процесс профильных учреждений.

Замечания и вопросы к диссертанту

Диссертация выполнена на должном научном и методическом уровне, изложена понятным академическим языком, не перегружена аббревиатурами и сокращениями. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертации и ее автореферату нет. Автору предлагается в формате дискуссии ответить на следующие вопросы:

1. С чем, на Ваш взгляд, может быть связано отсутствие отрицательной динамики глобальной продольной деформации левого желудочка при наличии отрицательной динамики его фракции выброса?

2. Были ли в проспективном наблюдении пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопоставимыми с исследуемыми группами при иммуногистохимическом исследовании, и если были, оценивалось ли у них прогностическое значение экспрессии PD-L1 в миокарде?

Заключение

Диссертационная работа Кушнаревой Екатерины Алексеевны на тему «Оценка потенциальных предикторов сердечно-сосудистых осложнений терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология и выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Моисеевой Ольги Михайловны, является законченным научно-квалификационным трудом, который обосновывает необходимость расширенного кардиоваскулярного мониторинга онкологических пациентов на фоне противоопухолевой иммунотерапии и в котором представлены данные о предиктивной ценности в отношении неблагоприятных исходов и развития ряда сердечно-сосудистых осложнений.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, а ее автор, Кушнарева Екатерина Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 10 от 28 июня 2023г.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ

им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, заведующий

кафедрой госпитальной терапии №1,

доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127473, город Москва, улица Делегатская, дом 20:

e-mail: msmsu@msmsu.ru;

тел.: +7 (495) 609-67-00;

сайт: <https://www.msmsu.ru/university/>