

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Смирновой Елены Амишевной на диссертацию Колесниковой Елены Викторовны на тему: «Роль свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в диагностике, оценке степени тяжести и динамическом контроле пациентов с хронической сердечной недостаточностью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность является актуальной проблемой здравоохранения, что обусловлено ее широкой, неуклонно возрастающей распространенностью, тяжелым прогрессирующим течением, частыми госпитализациями, ранней инвалидизацией, продолжительной медикаментозной и дорогостоящей кардиохирургической терапией, высоким уровнем смертности.

Клинико-инструментальные методы исследования в диагностике ХСН не всегда информативны на начальных стадиях заболевания, не обладают абсолютной специфичностью, могут изменяться при состояниях, не связанных с сердечно-сосудистой патологией, их диагностическое значение возрастает в манифестную стадию развития, когда лечебные мероприятия уже не так эффективны. Основным лабораторным маркером ХСН является уровень NT-proBNP, который не обладает абсолютной специфичностью. С одной стороны он может повышаться при некоторых состояниях, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, например, при заболеваниях почек, тиреотоксикозе, применении химиотерапевтических методов лечения, с другой стороны - не достигать диагностических значений при ожирении, инсулинорезистентности, приеме АРНИ. Кроме того, один лабораторный показатель не может в полной мере отразить всю сложность патофизиологического механизма развития ХСН, поэтому в настоящее время

идет активный поиск новых биомаркеров: повреждения и фиброза миокарда, нейрогормональной активации, органной дисфункции, геномных маркеров. Использование нескольких биомаркеров позволит повысить диагностическую точность исследования.

Изучение маркеров системного повреждения тканей представляет особый интерес не только с позиции отражения патогенетических особенностей хронического системного низкоинтенсивного провоспалительного статуса, но и в качестве перспективных терапевтических мишеней при различных фенотипах сердечной недостаточности. Повышение свободно циркулирующей ДНК, обусловленное апоптозом кардиомиоцитов с массивным выходом ДНК из клеток, доказано у пациентов с артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, ХСН. Свободные нуклеотиды плазмы крови, как универсальные показатели стрессовых реакций, являются перспективными биомаркерами при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Белки теплового шока (молекулярные шапероны) играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, имеют немалую доказательную базу, при этом изучение шапероноподобной активности, является актуальным направлением. Совместное определение уровня свободно циркулирующей ДНК, NT-proBNP в сочетании с комплексной оценкой индивидуальных особенностей пациента, позволит повысить диагностическую точность исследования, внести дополнительное понимание в оценку прогноза при ХСН.

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

Правомерность основных положений и выводов, сделанных Колесниковой Е.В., обеспечены достаточным объемом первичного материала, использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Подробное описание дизайна, материалов и методов исследования, обработки и анализа полученных данных, позволяет, при необходимости, воспроизвести ход работы и сопоставить данные.

Использованные физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования позволяют сформировать представление о включенном контингенте, тяжести их состояния. Современные методы статистической обработки данных обеспечивают достоверность полученных результатов и выводов.

Научная новизна положений, выводов, рекомендаций

Автором диссертационной работы доказана диагностическая значимость свободно циркулирующей ДНК в качестве дополнительного биомаркера ХСН, его корреляция с фракцией выброса левого желудочка, функциональным классом и стадией ХСН, перенесенным инфарктом миокарда. Установлено положительное влияние оптимальной медикаментозной терапии на уровень свободно циркулирующей ДНК, проявляющееся в достоверном снижении его концентрации в плазме крови. Выявлены качественные и количественные изменения содержания свободных нуклеотидов у пациентов с ХСН, при этом эффективная терапия приводила к нормализации нуклеотидного профиля, приближению его параметров к показателям здоровых лиц. Исследование шапероноподобной активности в плазме крови выявило характерные дезадаптивные проявления на фоне ухудшения объективного статуса пациента, что является дополнительным патогенетическим механизмом прогрессирования ХСН.

Практическая значимость полученных результатов

Определение уровня свободно циркулирующей ДНК в плазме крови можно использовать как объективный биомаркер тяжести структурных и функциональных нарушений при ХСН, причем его взаимосвязь с фракцией выброса, функциональным классом и стадией ХСН в ряде случаев более убедительна, чем NT-proBNP. Выявленная способность свободно циркулирующей ДНК к динамическому изменению на фоне лечения, может применяться для оценки эффективности проводимой терапии. Определение уровня свободных нуклеозидов и нуклеотидов у больных ХСН на фоне

сахарного диабета 2 типа может использоваться для контроля уровня гликемии.

По результатам диссертационного исследования автором разработана и внедрена в практическое здравоохранение компьютерная программа для динамического наблюдения за пациентами с ХСН, являющаяся незаменимым помощником в организации диспансерных мероприятий, благодаря функции напоминания о необходимости проведения диагностических процедур и быстрому доступу ко всей необходимой информации о пациенте. Ввиду простоты применения данная программа может быть использована для ведения пациентов с различной коморбидной патологией.

Оценка содержания диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 159 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, иллюстрирован 28 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, представленного 63 российскими и 161 иностранными источниками.

Во «Введении» автором раскрыты актуальность исследования, степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, достоверность и обоснованность результатов, указаны положения, выносимые на защиту, его личный вклад, апробация работы, а также внедрение результатов исследования в практику.

В «Обзоре литературы» приведены эпидемиологические и социально-экономические аспекты ХСН, патогенетические механизмы данного синдрома, факторы риска, представлен современный алгоритм диагностики с акцентом на определение уровней биомаркеров, как уже изученных, так и перспективных, подробно проанализированы маркеры системного

повреждения тканей при ХСН, обоснована необходимость изучения свободно циркулирующей ДНК, свободных нуклеотидов и шапероноподобной активности для повышения диагностических и прогностических возможностей.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, проведен анализ связей биомаркеров, клинического течения и исходов у пациентов с ХСН. Диссертантом выполнен значительный объем работы по установлению «нормы» параметров содержания свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в крови у практически здоровых лиц. Полученные данные позволили проводить сравнительную оценку патологических состояний организма в клинике внутренних болезней.

Раздел «Заключение» представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации, где автор сопоставляет полученные результаты с данными зарубежных и российских работ.

Выводы диссертации вытекают из существа работы и соответствуют поставленным задачам исследования. Практические рекомендации сформулированы четко, базируются на полученных данных, представляют ценность для практического здравоохранения и учебного процесса.

Диссертация написана грамотным языком, читается легко, с большим интересом, аргументы четкие, убедительные. Иллюстрации и таблицы полностью соответствуют содержанию.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, из них 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе цитирования Scopus. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023619860 «Диспансерное наблюдение пациентов с хронической сердечной недостаточностью».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует требованиям оформления и полностью отражает содержание диссертации. В нем представлены основные результаты исследования, выводы и практические рекомендации.

Вопросы и замечания

При знакомстве с диссертационной работой к автору возникли следующие вопросы:

1. У пациентов с сохраненной и промежуточной фракцией выброса уровень свободно циркулирующей ДНК отличался статистически значимо, а различия в уровне NT-proBNP отсутствовали, с чем это может быть связано?

2. Наличие перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с ХСН ишемической этиологии приводило к повышению уровня свободно циркулирующей ДНК по сравнению с больными, у которых не было в анамнезе инфаркта миокарда. Как долго определяется в крови свободно циркулирующая ДНК после инфаркта миокарда, и зависит ли уровень ее повышения от объема поражения сердечной мышцы?

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Колесниковой Елены Викторовны «Роль свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в диагностике, оценке степени тяжести и динамическом контроле пациентов с хронической сердечной недостаточностью», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Мячиной Ольги Владимировны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченным самостоятельным научно-исследовательским трудом, в котором предложено решение актуальной научной задачи – диагностика ХСН на основании комплексной оценки

клинических и лабораторно-инструментальных данных пациента. По актуальности, методическому уровню, новизне полученных данных научно-исследовательская работа соответствует требованиям, изложенным в пункте 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в действующей редакции), а ее автор Колесникова Е.В. достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой внутренних болезней
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент



Елена Амишевна Смирнова

14.11.2024

Подпись д.м.н. Е.А. Смирновой «заверяю»
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



И.А. Сучков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

Адрес: 390026, город Рязань, улица Высоковольтная, д. 9, тел.: +7 (4912) 97-18-01

Сайт: www.rzgmu.ru, электронная почта: rzgmu@rzgmu.ru