

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 Черник Татьяны Александровны на тему: «Прогностическое значение растворимого супрессоратуморогенности 2 при хронической сердечной недостаточности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Актуальным направлением развития современной клинической практики является внедрение биомаркеров в алгоритмы ведения пациентов с различными заболеваниями. Это обусловлено потребностью в качественном контроле над состоянием пациентов и возможностью точной оценки динамики патологического процесса для своевременной коррекции лечебных мероприятий.

Возможности применения биомаркеров широко изучаются в отношении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Многообразие патогенетических процессов, лежащих в основе развития ХСН, объясняет наличие широкого спектра веществ, которые потенциально могут быть рассмотрены в качестве биомаркеров для диагностики, контроля эффективности лечения и прогноза при данном синдроме. Наиболее изученным и часто применяемым в повседневной практике является N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP). Хорошо известны возможности его использования при проведении дифференциальной диагностики, а также в определении тяжести течения и прогноза у данной группы пациентов.

Однако повышение NT-proBNP, которое является отражением растяжения кардиомиоцитов желудочка, часто не наблюдается у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса. Также имеется ряд дополнительных факторов, способных как повысить, так и понизить уровень NT-proBNP, что послужило поводом для разработки мультибиомаркерного подхода в ведении пациентов с ХСН. Одним из наиболее перспективных в этом направлении биомаркеров

является рассматриваемый в представленной диссертационной работе растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2).

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

Описанный в диссертационной работе дизайн соответствует проспективному продольному виду клинического исследования, так как содержит ряд критериев включения и невключения, по которым формировалась исследуемая выборка, а также была собрана информация об исходах наблюдения через установленный промежуток времени. Дизайн исследования и применённые методы обследования, обработки и анализа полученных данных описаны достаточно подробно, что позволяет воспроизвести при необходимости ход работы и сопоставить данные.

Основные характеристики сформированной выборки сопоставимы с таковыми для генеральной совокупности пациентов с ХСН. Объем выборки и собранный клинический материал можно считать достаточным. Использованные физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования позволяют сформировать представление о включенном контингенте и тяжести состояния пациентов. Проведенные методы статистической обработки данных обеспечивают достоверность полученных результатов и выводов.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций

Автором диссертационной работы продемонстрированы связи между исследуемыми параметрами пациентов с ХСН и уровнями NT-proBNP и sST2. Различия установленных корреляционных связей изучаемых биомаркеров с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками пациентов указывают на несовпадение патогенетических механизмов, с которыми связана их экспрессия и метаболизм. В соответствии с этим, в работе подробно изложены и обоснованы преимущества использования sST2 над NT-proBNP у определенных подгрупп пациентов с ХСН.

Кроме того, отражена взаимосвязь уровней изучаемых биомаркеров с неблагоприятным течением синдрома, который оценивался в двух формах: наступление острой декомпенсации ХСН и летального исхода. На основании полученных данных также было установлено увеличение доли пациентов с неблагоприятным течением ХСН при повышении квартиля значений sST2. С помощью кластерного анализа была установлена близость показателей sST2 и данных о выживании пациентов и случаях летальных исходов.

В диссертационной работе приведена модель для расчета уровней sST2 у отдельно взятого пациента с использованием других показателей, доступных для исследования в современной клинической практике. Преобладание прогностической эффективности sST2 над NT-proBNP у пациентов с ХСН для определения вероятности наступления смерти в течение 12 месяцев показано при расчете прогностической модели, в которой sST2 фигурирует в качестве одной из переменных в отличие от NT-proBNP.

Практическая значимость полученных результатов

Установлена связь уровней sST2 с обеими клиническими точками, при этом непосредственная возможность использования данного биомаркера в прогностических целях была показана только с целью определения вероятности летального исхода, но не острой декомпенсации ХСН. Выявленная связь уровней sST2 с показателями эхокардиографического исследования указывает на возможность косвенной оценки морфологических и функциональных характеристик миокарда и использованием данных об уровне sST2.

Ввиду высокой прогностической эффективности модели для оценки вероятности летального исхода, она может быть использована при определении прогноза выживания.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс кардиологического отделения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» и в учебный процесс на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и содержит 27 таблиц и 19 рисунков. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка использованной литературы, который включает 40 отечественных и 100 зарубежных источников.

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 Главе 1 «Обзор 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, обоснована необходимость изучения sST2 для определения его диагностических и прогностических возможностей у пациентов с разными фенотипами ХСН.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит информацию о клинических базах, на которых выполнялась работа, дизайне, общей характеристике исследования, соблюдении этических норм, принципах формирования (критериях включения / невключения) изучаемой когорты пациентов, ее основных характеристиках. Описываются используемые методы исследования, способы математического и статистического анализа.

В главах 3,4, посвященных результатам собственных исследований, проведен анализ связей биомаркеров, клинического течения и исходов у пациентов с ХСН. Большое внимание уделено результатам кластерного анализа, которые продемонстрировали большую близость sST2 с исходами, а NT-proBNP–

склиническим течением ХСН. Из разработанных моделей прогнозирования клинического течения и исходов ХСН, высокую прогностическую ценность имела модель, включающая показатель sST2.

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.

По результатам исследования опубликовано 11 научных работ. Из них - 3 научные работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 2 – в базах данных Web of Science и Scopus, 5 - в журналах, индексируемых базой данных РИНЦ, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2019667733. Результаты исследования были доложены на 6 конференциях всероссийского и международного уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям оформления.

При знакомстве с работой к автору возникли следующие вопросы.

1. У 40% исследованных пациентов уровни NT-proBNP были в пределах нормы. С чем это может быть связано?
2. Чем объясняется отрицательная корреляционная связь sST2 с альбумином сыворотки крови?

Имеется ряд орфографических и стилистических ошибок. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Черник Татьяны Александровны на тему: «Прогностическое значение растворимого супрессоратуморогенности 2 при

хронической сердечной недостаточности», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора А.Я. Кравченко, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной научной задачи – прогнозирование течения ХСН с целью своевременной коррекции лечения.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Черник Т.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор достоин 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

29 мая 2023 г.



Елена Амишевна Смирнова

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 (www.ryazgmu.pf), электронная почта: rzgmu@rzgmu.ru.