

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Фомина Игоря Владимировича, на диссертацию Черник Татьяны Александровны на тему: «Прогностическое значение растворимого супрессора туморогенности 2 при хронической сердечной недостаточности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является значимой проблемой современной системы здравоохранения, — это обусловлено высокой заболеваемостью и распространенностью данного синдрома, а также неблагоприятным прогнозом. Стоимость терапии и контроль за лечением ХСН переводит данную проблему из чисто медицинской в социально-экономическую, что требует новых методов контроля за течением данного синдрома и прогнозирования течения. При формировании идеи, что уровень в крови N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) может не только коррелировать с интенсивностью задержки жидкости в организме и определения тяжести течения ХСН, но и представлять прогностическую ценность для реальной клинической практики не оправдалась. В настоящее время множество работ посвящено изучению не только методов контроля и оценки течения ХСН, но и выявление наиболее чувствительных методов прогнозирования течения ХСН и анализ предполагаемого исхода.

Использование показателей мозгового натрийуретического пептида (BNP) и NT-proBNP показало, что данные биомаркеры возможно использовать в двух случаях: диагностике самой ХСН и при ведении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Прогнозирование течения синдрома и его прогноза ценность данных биомаркеров оказалась низкой для ХСН, что

привело к поиску новых биомаркеров, способных повысить эффективность лабораторной диагностики данной патологии. Одним из биомаркеров, предложенным для применения в клинической практике и позволяющим опосредованно оценить патологические процессы, протекающие в миокарде при ХСН, в настоящее время признан растворимый супрессор туморогенности 2 (sST2).

Имеющиеся на данный момент сведения указывают на вероятную возможность включения sST2 в перечень показателей, которые позволяют оценить тяжесть течения и исход у пациентов с ХСН. Однако нет единого мнения о том, какие конечные точки могут подлежать прогнозированию с помощью данных об уровне sST2.

Определение рисков декомпенсации ХСН и летального исхода при первоначальном показателе уровня sST2 в периферической крови, а также предложенные прогностические модели представляют научный и практический интерес и является актуальной задачей современного раздела внутренних болезней.

Научная новизна исследования, полученных результатов и их достоверность

В диссертационной работе Черник Татьяны Александровны показана связь между нарастанием выраженности симптомов и признаков ХСН и увеличением экспрессии уровня sST2 в крови. В работе установлено повышение медианы sST2 у основной части пациентов с ХСН. Выявлена значимая положительная, но слабая корреляционная связь между показателями уровня sST2 в крови с увеличением функционального класса ХСН, отека, синдромом, возрастом, жалобой на ощущение сердцебиений и повышенную утомляемость, систолическим артериальным давлением (САД), влажными мелкопузырчатыми хрипами, наличием ИМ в анамнезе, сахарным диабетом 2 типа. Данный факт (слабая корреляционная связь) объясняется за счет большого разнообразия пациентов с ХСН от низкой до сохранённой ФВ в созданной выборке. При увеличении выборки и включения в анализ терапии с определением эффективности контроля

гемодинамических показателей, возможно, корреляционные связи стали бы в некоторых случаях более тесными.

Кроме того, важным результатом исследования является обнаруженная прямая связь изучаемого биомаркера с обеими конечными точками, которые оценивались в работе (острая декомпенсация ХСН, ассоциированная с повторными госпитализациями, и летальный исход). При этом указанное отсутствие корреляционных связей sST2 с полом, индексом массы тела и фракцией выброса левого желудочка подчеркивают преимущества данного биомаркера по сравнению с показателями уровня NT-proBNP в крови.

Из двух оцениваемых конечных точек с помощью кластерного анализа была выявлена бóльшая связь повышения показателя уровня sST2 с летальным исходом, чем при острой декомпенсации ХСН. Результаты построения прогностической модели для определения вероятности летального исхода с подбором наиболее значимых предикторов подтвердили высокие прогностические возможности использования уровня sST2 в крови в качестве биомаркера предсказания неблагоприятного прогноза при ХСН.

При построении уравнения множественной регрессии предполагаемого уровня sST2 в крови в зависимости от клинического состояния и показателей лаборатории и данных инструментальных исследований в структуру уравнения вошли предполагаемые критерии: возраст, уровень NTproBNP в крови, размеры ПП и ЛП (как показателей гемодинамики СНсФВ и СНнФВ), ФК ХСН NYHA, инфаркта миокарда в анамнезе и наличия периферических отеков.

С другой стороны, при построении уравнения множественной регрессии течения ХСН, основанной на количестве повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН, вошли, как предсказуемые показатели (ФК ХСН NYHA, инфаркта миокарда в анамнезе, уровень альбумина), так и малозначимые для течения синдрома показатели интенсивности утомляемости и сатурации кислорода, так как данные показатели во многих исследовательских работах становятся чувствительными в плане предсказания острой декомпенсации, а не формирования ее.

Прогностическая модель для определения исходов течения ХСН построена с помощью сравнения прогностической эффективности моделей, включающих предикторы, которые имели статистически значимую корреляционную связь с исходами и включены во многие модели, что очень часто представлено в мировой литературе.

На достоверность результатов, представленных в диссертации, указывает объем изучаемой выборки, последовательно сформированный дизайн исследования с описанием этапов, критериев включения и невключения пациентов, использование современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также математической и статистической обработки данных для получения результатов. Обращает на себя внимание хорошо и правильно сформированный дизайн математического анализа созданной выборки, чем подкупает данная работа и результаты ее формируют большое число вопросов для дальнейшего исследования данной категории пациентов, что несомненно представляет новизну исследования.

Теоретическая и практическая значимость

Черник Т. А. определила клинические, лабораторные и инструментальные показатели, которые связаны с уровнями sST2. Были представлены отношения шансов стабильного течения и выживания пациентов с ХСН в течение 12 месяцев при условии нахождения показателя sST2 в пределах референсных значений.

Представленные прогностические модели включают удобные для регистрации предикторы, что позволит применять их в реальной клинической практике. Кроме того, прогностическая модель для оценки риска летального исхода в течение 12 месяцев имеет высокую прогностическую способность.

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

Представленная диссертационная работа проведена на группе пациентов с ХСН достаточного объема. Указанные характеристики изучаемой выборки

определяют её сопоставимость с известными характеристиками больных ХСН в мире, что позволяет сформировать представление об изучаемых явлениях в целом.

Проведенное исследование является проспективным и содержит данные об исходах наблюдения за включенными пациентами. Были зарегистрированы случаи стабильного течения ХСН, течения с периодами острой декомпенсации, а также случаи летального исхода. Диссертация содержит результаты корреляционного анализа уровней sST2 с исследуемыми параметрами клинического и лабораторно-инструментального исследования, а также связи указанных конечных точек с другими изучаемыми параметрами. Всесторонне проанализирована взаимосвязь тяжести течения ХСН и повышения уровней sST2.

С целью получения представлений о прогнозе пациентов с ХСН на основании данных об уровне sST2 были определены отношения шансов стабильного течения и выживания пациентов, а также построены прогностические модели.

Достаточный объем клинического материала, методов анализа и оценки полученных результатов, а также грамотная их интерпретация обеспечили возможность сформулировать выводы проведенного исследования, которые соответствуют поставленным задачам.

Сформулированные рекомендации основаны на результатах и выводах диссертационной работы, осуществимы в клинической практике и позволят повысить эффективность ведения пациентов с ХСН.

Оценка содержания диссертации

Диссертация, представленная в общепринятом стиле, изложена на 120 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав, содержащих результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Работа проиллюстрирована 27

таблицами и 19 рисунками. Список литературы содержит 140 источников, в т. ч. 40 отечественных и 100 зарубежных.

В главе обзор литературы автор анализирует современное состояние эпидемиологии ХСН, представляет анализ распространенности в зависимости от возраста и периодов анализа выборок. Проведен анализ вероятности числа повторных госпитализаций в разных странах мира, сравнивается с числом госпитализаций в РФ, обсуждается вопрос смертности. Хорошо представлен раздел патофизиологии ХСН с обсуждением метаболических и воспалительных аспектов формирования и прогрессирования ХСН. Обсуждены классические методы постановки диагноза ХСН и представлены современные воззрения на новые биомаркеры диагностики прогрессирования и смертельных исходов ХСН.

Глава материалы и методы описаны в классическом стиле: дизайн, анализ исследуемой группы пациентов, этиология ХСН, показатели инструментальных и лабораторных исследований, подтверждающих ХСН. На высоком уровне представлен дизайн математического анализа выборки.

В главе 3 представлены данные корреляционных связей показателей уровней NT-proBNP и sST2 в зависимости от тяжести ХСН, клинической картины и симптомов, лабораторных и инструментальных данных. Проведен сравнительный анализ групп пациентов, сформированных на основании уровня sST2, NT-proBNP, ФВ ЛЖ и течения ХСН с использованием кластерного анализа.

Глава 4 посвящена построению уравнений двумерной регрессии для расчета уровней sST2 с использованием наиболее чувствительных показателей выборки после проведенного регрессионного анализа, созданы прогностические модели, позволяющие определить вероятный исход и характер клинического течения ХСН.

По теме исследования опубликовано 11 научных работ в изданиях регионального и центрального уровня. 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. Основные

положения доложены и обсуждены на 6 конференциях всероссийского и международного уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует требованиям оформления и полностью отражает содержание диссертации. В нем представлены основные результаты, выводы, а также положения, выносимые на защиту и практические рекомендации.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к стилю изложения и к оформлению диссертации нет. В ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1. В исследуемой выборке пациентов с ХСН доверительный интервал показателей уровней NT-proBNP составил 167,5 пг/мл [40,9; 401,5]. Для постановки диагноза нижняя граница показателей уровней NT-proBNP во всех рекомендациях составляет <125 пг/мл. Как можно объяснить, что некоторые пациенты с предполагаемой ХСН имели показатель уровня NT-proBNP в нижнем квартиле 40,9 пг/мл и основная масса пациентов находилась в пределах абсолютных показателей уровня NT-proBNP 90–120 пг/мл (рисунок 3.1.3)?

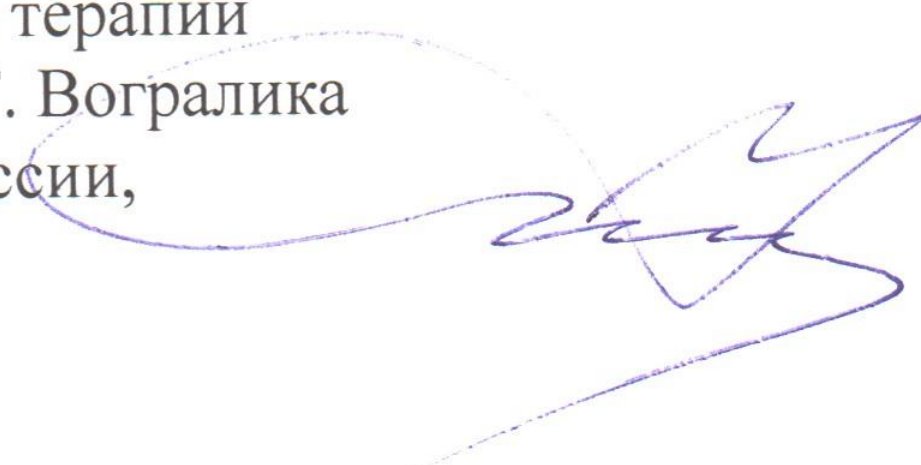
2. На чем основан выбор пограничного значения sST2 – 35 нг/мл? Какие ещё пограничные значения данного биомаркера используются для оценки прогноза у пациентов с ХСН?

Заключение

Диссертационная работа Черник Татьяны Александровны на тему: «Прогностическое значение растворимого супрессора туморогенности 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 научной квалификационной работой, решающей актуальную задачу прогнозирования течения ХСН. 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 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

заведующий кафедрой госпитальной терапии
и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
д.м.н., профессор

 И.В. Фомин

Подпись д.м.н. И.В. Фомина «заверяю»:

Учёный секретарь университета
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
д.б.н., профессор

 Н.Н. Андреева

06 июня 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Адрес: 603950, БОКС-470, город Нижний Новгород,

площадь Минина и Пожарского, д.10/1,

тел.: +7-831-4-222-000,

сайт: www.pimunn.ru,

электронная почта: rector@pimunn.ru.