

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы 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», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность диссертационной темы

Сердечная недостаточность (СН) имеет высокую социально-экономическую значимость. Это обусловлено тем, что большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы в своем исходе могут приводить к развитию СН. Частота встречаемости СН очень высока в РФ и составляет 7% случаев, что соответствует 7,9 млн. человек. Частота СН увеличивается с возрастом, и к моменту достижения 90 лет диагноз хронической СН имеют 70% больных. Можно сказать, что каждый второй больной госпитализируется в стационар по причине развития острой декомпенсации СН, что приводит к значимым затратам со стороны системы здравоохранения.

Необходимо отметить высокий уровень смертности у пациентов с хронической СН. Несмотря на усилия врачей, направленные на улучшение

выживаемости, и самые современные технологии лечения, около 50% больных с хронической СН умирают в течение 5 лет после установления диагноза, а годовая смертность после острой декомпенсации сердечной недостаточности достигает 23,2%. По данным крупного исследования CHARM, наибольший риск смерти отмечается в ранний период после госпитализации по поводу острой декомпенсации СН и увеличивается пропорционально частоте повторных госпитализаций. Таким образом, важнейшим условием улучшения прогноза пациентов с хронической СН является грамотное их ведение не только на стационарном, но и на амбулаторном этапе. В связи с этим, крайне актуальным является умение врача правильно оценить риск у пациента для своевременного проведения необходимых лечебных мероприятий и предотвращения развития худшего исхода у конкретного больного.

Одним из перспективных подходов к лечению, способных улучшить прогноз больных хронической СН, является биомаркер-управляемая терапия. Измерение концентрации биомаркера в течение длительного периода наблюдения за пациентом может выступать в качестве оценки эффективности проводимого лечения, успешности проводимых лечебных мероприятий и критерия перехода пациента из высокого риска развития возможной декомпенсации/госпитализации/смерти в более низкий риск наступления этих нежелательных событий при наличии известных доказанных отрезных значений для конкретного биомаркера.

Среди лабораторных методов оценки застоя, которые по данным литературы имеют прогностическую ценность, являются исследование концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), который имеет высокий класс доказанности Ib, согласно современным рекомендациям при диагностике СН, и одним из основных маркеров, отражающих тяжесть застоя и прогноз. Однако, результаты исследований, в которых изучалась эффективность использования натрийуретических пептидов (НУП) в качестве таких биомаркеров, были противоречивы и не всегда успешны. Один из последних метаанализов M. Pufulete с соавт. с включением основных

исследований в этой области продемонстрировал, что НУП-управляемая терапия не приводит к снижению смертности, но уменьшает риск госпитализации по поводу декомпенсации СН.

В последнее время активно обсуждается новая концепция патогенеза хронической СН, основанная на представлениях об иммунной активации и системном воспалении, являющихся предикторами высокого риска возникновения сердечно-сосудистых событий и неблагоприятного прогноза. С учетом имеющихся сведений о роли иммуновоспалительной теории в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, изучение маркеров системного повреждения тканей, а именно свободно циркулирующих нуклеиновых кислот, представляется особо актуальным. Однако работы, посвященные изучению уровня свободно циркулирующей ДНК в крови у пациентов с хронической СН, на сегодняшний день не оценивают взаимосвязь клинических характеристик пациента с уровнем данного биомаркера, а подобная связь играет важную роль в комплексной оценке субъективного и объективного статуса больного.

Принимая во внимание описанные выше факты, можно сделать вывод, что диссертационная работа Колесниковой Е.В., посвящённая изучению роли свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в диагностике и динамическом контроле хронической СН на основе комплексного определения биомаркеров СН и клинико-функциональных показателей состояния больного является актуальной и весьма своевременной. Данное исследование позволяет сформировать новые подходы к пониманию механизмов, лежащих в основе самого заболевания и в дальнейшем разработать комплекс необходимых лабораторно-инструментальных исследований на стационарном и амбулаторном этапе лечения пациента.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Колесниковой Е.В. «Роль свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в диагностике, оценке степени тяжести и динамическом контроле пациентов с хронической

сердечной недостаточностью», выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), конкретно — пунктам 2, 3, 5.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертации Колесниковой Е.В. заключается в том, что впервые исследованы уровень свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови у больных хронической сердечной недостаточностью с учетом клинических характеристик пациента. Установлена прямая связь между уровнями NT-proBNP и свободно циркулирующей ДНК, а также обратная связь между содержанием свободно циркулирующей ДНК и показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы, такими как фракцией выброса левого желудочка, функциональным классом и стадией хронической СН. Впервые изучено динамическое изменение уровней свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови на фоне проводимых лечебных мероприятий. Выявленные закономерности позволили рассматривать уровень свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови как дополнительные биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний, повышающие диагностическую точность в различных клинических ситуациях.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автор лично провел анализ литературных источников по обозначенной проблеме. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого методов исследования. Автором лично проводился клинический осмотр пациентов,

сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, принимал участие в проведении лабораторных и инструментальных исследований. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных, были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных изданиях.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Колесниковой Елены Викторовны, обладают новизной и практической значимостью для внутренних болезней. Полученные в настоящей работе данные могут служить основой для будущих исследований, направленных на дальнейшее изучение возможных маркеров, которые можно будет использовать при динамическом наблюдении пациента для оценки эффективности оптимальной медикаментозной терапии.

Автором показано, что уровень свободно циркулирующей ДНК в плазме крови можно использовать как объективный биоиндикатор тяжести структурных и функциональных нарушений при хронической СН. Выявленная автором более убедительная взаимосвязь уровня свободно циркулирующей ДНК в плазме крови с основными клинико-инструментальными показателями пациента (ФВ, ФК и др.), чем у используемого в настоящее время показателя NT-proBNP, делает данный биомаркер важным инструментом в детальном анализе объективного и субъективного статуса больного. Автором продемонстрировано, что уровни свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов подвержены динамическим изменениям на фоне лечебных мероприятий, что может использоваться для оценки эффективности проводимой терапии.

Разработанная автором компьютерная программа для динамического наблюдения за пациентами с хронической СН является незаменимым помощником в организации диспансерных мероприятий, благодаря имеющейся функции напоминания о необходимости проведения тех или иных диагностических процедур, а также быстрому доступу ко всей необходимой для врача информации о пациенте.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, могут быть использованы в терапевтических, кардиологических и гериатрических отделениях стационаров, проводящих лечение пациентов с хронической СН.

Основные результаты данного исследования были апробированы и реализованы в ходе диагностического, лечебного и организационного (диспансерного) процесса на базах БУЗ ВО Воронежской городской клинической больницы № 20 (главный врач – к.м.н. Л.В. Пышнограева), а также внедрены в учебный процесс кафедр биологии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент Мячина О.В.), клинической лабораторной диагностики (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент Котова Ю.А.) и поликлинической терапии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор А.А. Пашкова).

Рекомендации возможно включать в учебно-методический процесс обучения ординаторов и студентов старших курсов и постдипломной подготовки врачей.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов обосновывается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (67 пациентов, состоящих на диспансерном учете у врача-кардиолога с диагнозом хронической СН и 23 здоровых добровольца), полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования, включая оценку качества жизни, а также исследований свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в плазме крови.

Дизайн исследования соответствует всем требованиям доказательной медицины, четко сформулированы критерии включения и исключения, что дало возможность сформировать исследуемые группы для решения поставленных задач.

Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам диссертационного исследования. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программ Microsoft Office (2007), и Statistica SPSS 17. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных. Основные положения диссертации достаточно отражены в печатных работах автора, доложены в том числе на всероссийских и международных конгрессах и научно-практических конференциях. Как итог проведенного исследования диссертантом представлены обоснованные и достоверные положения, выводы, практические рекомендации, которые были внедрены в клиническую практику.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено в 10 научных статьях, из них 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ (в том числе 1 - в журнале, индексируемом в международной базе цитирования Scopus). Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2023619860.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 159 страницах, включает 28 рисунков и 33 таблицы. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, описания материалов и

методов исследования, трех глав собственных результатов и главы, посвященной их обсуждению), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 224 источников, в том числе 63 отечественных и 161 иностранных. Изложение материала отличается последовательностью и хорошей структурированностью, полученные результаты детально проанализированы и обсуждены через призму имеющихся на сегодняшний день публикаций, связанных с темой диссертации.

Анализ диссертационного исследования Колесниковой Е.В. позволяет сделать вывод о том, что оно является законченным трудом, в котором достигнута изначально поставленная цель и решены предопределенные задачи.

Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в работе.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация 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», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Мячиной Ольги Владимировны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в виде определения роли свободно циркулирующей ДНК и свободных нуклеотидов в диагностике и динамическом контроле хронической СН на основе комплексного определения биомаркеров сердечной недостаточности и клинико-функциональных показателей состояния больного.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Колесникова Е.В., достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, доцентом Толкачевой Вероникой Владимировной, обсужден и утвержден на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-43-04/5 от «6» ноября 2024 года.

Отзыв составили:

Профессор кафедры внутренних болезней
с курсом кардиологии и функциональной
диагностики имени академика В.С. Моисеева
медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология),
доцент

Директор медицинского института
РУДН, доктор медицинских наук, профессор



В.В. Толкачева
А.Ю. Абрамов



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru