

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.
Евдокимова» Минздрава России
д.м.н., профессор Крихели Н.И.

25 марта 2022 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**на диссертацию Протасова Владимира Николаевича
«Роль биомаркеров в стратификации риска у больных с декомпенсацией хронической
сердечной недостаточности», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям «14.01.05 – кардиология и 03.01.04 – биохимия.**

Актуальность исследования

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место в мире. С появлением и широким применением препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, удалось положительным образом повлиять на качество жизни, количество госпитализаций, однако, прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью остается неблагоприятным. В этой связи по-прежнему остро стоит потребность в поиске точных биомаркеров и разработке надёжных систем диагностики и стратификации тяжести течения и прогноза хронической сердечной недостаточности, что в последующем позволит оптимизировать наблюдение и лечение данных больных.

Традиционно считается, что определение натрийуретического пептида является «золотым стандартом» диагностики сердечной недостаточности и определения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. Однако известно, что маркер имеет высокую вариабельность и не всегда позволяет четко судить о тяжести прогрессирования данного заболевания и тем самым выделять пациентов наиболее высокого риска, которые требуют повышенного внимания. Разработка новых маркеров, которые могут диагностировать и отразить степень

тяжести и прогрессирования заболевания, несомненно, интересная и важная задача. В работе автор изучил и другие маркеры сердечной недостаточности: высокочувствительный тропонин Т, растворимый ST2 рецептор, копептин, галектин-3, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), показал их роль в патогенезе сердечной недостаточности, связь с основными клиническими и эхокардиографическими показателями, изучил их прогностическую роль как отдельно, так и в совместных моделях.

Автор показал, что добавление других маркеров сердечной недостаточности к натрийуретическому пептиду, в частности растворимого ST2 рецептора, высокочувствительного тропонина Т и копетина, позволило улучшить стратификацию риска больных хронической сердечной недостаточностью.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В выполненном автором исследовании впервые была изучена целая панель современных биомаркеров, охватывающая разные звенья патогенеза сердечной недостаточности (NT-proBNP, растворимый ST2 рецептор, копептин, галектин-3, NGAL и высокочувствительный тропонин Т), к которым прикован интерес современных исследователей в этой области. Соискателем продемонстрирована значимость только концентрации NT-proBNP, растворимого ST2 рецептора, копетина и тропонина Т, определенных до и после госпитализации, в стратификации риска больных при декомпенсации сердечной недостаточности. Важным является и то, что преимуществом обладают значения растворимого ST2 рецептора, NT-proBNP и копетина, определенные при выписке из стационара, в то время как тропонин имел преимущество в стратификации риска больных при поступлении.

В своей диссертационной работе автор показал, что наибольшей прогностической силой обладает совместное определение значений NT-proBNP и растворимого ST2 рецептора при выписке больных из стационара. Это позволяет наиболее точно выявить больных с наибольшим риском смерти, а также повторной госпитализации при наблюдении в течение года. Важным моментом является и то, что значения только растворимого ST2 рецептора, измеренные у больных хронической сердечной недостаточностью при выписке из стационара, практически не уступали в этом отношении комбинации данного маркера с NT-proBNP. И это

преимущество было доказано и в сравнении с NT-proBNP и высокочувствительным тропонином Т, также как со стандартной клинико-биохимической моделью. Данные результаты получены впервые, что подчеркивает научную новизну исследования.

В данной диссертационной работе показано, что растворимый ST2 рецептор способен как самостоятельно, так и в составе других многофакторных моделей (включающих стандартные клинико-биохимические факторы, NT-proBNP, тропонин и копептин) прогнозировать наступление конечной точки исследования в отличие от копептина, который только в однофакторном анализе показал равную с NT-proBNP силу. При проведении многофакторного анализа добавление копептина ослабило прогностическую силу данной модели.

Таким образом, говоря о научной новизне данного исследования, можно подчеркнуть, что комбинация значений растворимого ST2 рецептора и NT-proBNP обладает наибольшей прогностической ценностью и может использоваться в стратификации риска пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Практическая значимость

Автор показал перспективность использования значений растворимого ST2 рецептора как отдельно, так и в комбинации с NT-proBNP, в качестве оптимальных биомаркеров для стратификации риска больных хронической сердечной недостаточностью после перенесенной декомпенсации. Данные результаты позволят более точно определить дальнейшую схему лечения и наблюдения каждого конкретного больного с сердечной недостаточностью.

Содержание работы

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, списка сокращений, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего ссылки на 199 отечественных и иностранных источников. Работа проиллюстрирована 17 рисунками и 20 таблицами, достоверность которых не вызывает сомнений. Они наглядно и полно представляют результаты всех этапов исследования.

Во введении автор чётко формулирует актуальность темы, обозначает основную цель и задачи работы.

Обзор литературы состоит из основных двух разделов, в каждом из которых соискатель демонстрирует хорошее знание и довольно полно излагает современные данные и исследования о каждом используемом в работе биомаркере. Построение глав литературного обзора выглядит логичным и понятным. Начинается с описания классических данных о натрийуретических пептидах, переходя к подробному разбору клинических трудностей, связанных с их применением, и подробным описанием факторов, ограничивающих их применение.

Переходя к разделу о новых биохимических маркерах, автор указывает биологическую роль и значимость каждого из них и анализирует накопленные клинические исследования, имеющие отношение к прогностическим возможностям каждого из маркеров.

В главе диссертации «Материалы и методы исследования» подробно описываются критерии включения и исключения из работы, лабораторные и инструментальные методы диагностики. Подробно изложены методы оценки систолической и диастолической функции сердца, ритма сердца и контроль артериального давления, также предпринята попытка объективизации клинического состояния и качества жизни с помощью валидированных и рекомендованных к применению в клинической и научной практике шкал и опросников.

Статистическая обработка результатов проведена параметрическим (непарный t-критерий Стьюдента) и непараметрическим (U-критерий Манн-Уитни) способами в зависимости от типа данных и не вызывает сомнений. Для оценки прогноза применялся ROC-анализ.

Глава «Результаты» построена по классическому для таких работ принципу. В этом разделе приведены подробные результаты статистического анализа по каждому изученному маркеру, указанные соответствуют всем необходимым требованиям оформления диссертации и построены по принципу от описательной статистики к более сложным анализам прогноза с применением моделей и регрессионного анализа. Не продемонстрировавшие предикторной способности в ходе ROC-анализа маркеры, такие как NGAL и галектин-3, были исключены из дальнейшего анализа, в котором соискатель концентрирует внимание на поиске оптимальных маркеров и комбинаций, обладающих прогностическим значением по сравнению с ныне существующей системой стратификации риска. Автор

убедительно продемонстрировал наличие прогностического преимущества в долгосрочном периоде при использовании определения концентрации sST2 в комбинации с NT-proBNP при выписке из стационара.

Глава «Обсуждение результатов» написана грамотным языком, понятна, логична. Автором правильно расставлены акценты, которые объясняют полученные данные. Представлены не только результаты ранее проведенных работ в контексте настоящего исследования, но и тщательный анализ собственных результатов.

По вышеизложенным данным можно заключить, что диссертационная работа Протасова В.Н. является цельным клиническим исследованием, выполненным на высоком научном и методичном уровнях. Следует отметить тяжесть включенных в работу пациентов, объем выборки и сложность проделанного статистического анализа.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и результатов обеспечивается использованием современных клинических, лабораторно-инструментальных методов, значительным клиническим материалом, тщательной статистической обработкой полученных данных. Основные результаты получены впервые.

Выводы сформулированы корректно и полностью соответствуют поставленным задачам, отражают суть проведенных исследований.

Основные результаты работы подробно изложены в достаточном количестве печатных работ диссертанта, опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Автореферат по своему содержанию полностью соответствует диссертации, оформлен по традиционному плану в соответствии с требованиями

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа Протасова Владимира Николаевича «Роль биомаркеров в стратификации риска у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности» посвящена интересной и важной проблеме – поиску новых инструментов стратификации риска и определению прогноза пациентов с перенесенной декомпенсацией сердечной недостаточности. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, хорошо оформлена и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»

высоком научном и методическом уровне, хорошо оформлена и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Протасов Владимир Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «кардиология» – «14.01.05 и «биохимия» 03.01.04.

Отзыв о научно-практической значимости работы Протасова Владимира Николаевича заслушан и утвержден на совместном научно-практическом заседании кафедры госпитальной терапии № 1 и кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России 23 марта 2022 года (протокол № 7).

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
госпитальной терапии №1,
проректор по связям с регионами
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Тел.: 8-495-684-32-72
e-mail: Yvasyuk@yandex.ru



Васюк Юрий Александрович

д.м.н., профессор
кафедры биологической химии
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
(тел. 8-495-959-14-75
e-mail: TPVavilova@rambler.ru)

Вавилова Татьяна Павловна

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Д.м.н., профессор
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел.: 8-495-684-32-72
Yvasyuk@yandex.ru

Васюк Юрий Александрович