

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию Протасова Владимира Николаевича по теме: «Роль биомаркеров в стратификации риска у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 (14.01.05) – «Кардиология» и 03.01.04 – «Биохимия».**

### **Актуальность темы**

В связи с сохраняющимся высоким уровнем инвалидизации и смертности пациентов с сердечной недостаточностью, разработка новых методов диагностики, лечения данного заболевания, а также стратификации риска данных больных остается актуальной проблемой современной кардиологии. Поиск новых биомаркеров, отражающих тяжесть и степень прогрессирования СН, а, следовательно, и прогноз больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеет большое значение. Выделение больных с высоким риском смерти и повторных госпитализаций будет способствовать оптимизации их лечения и более тщательного амбулаторного наблюдения.

Таким образом, диссертационная работа посвящена важной проблеме – изучению поиску новых эффективных биомаркеров для диагностики сердечной недостаточности, которые позволят оценить степень прогрессирования заболевания и стратифицировать риск больных ХСН.

### **Научная новизна диссертационной работы**

В настоящем исследовании впервые изучена оригинальная панель биомаркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP, высокочувствительный тропонин Т (вчТрТ), растворимый sST2 рецептор (sST2), копептин, галектин-3 и нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL)), всесторонне отражающая основные звенья патогенеза СН, для стратификации риска больных ХСН, госпитализированных в

стационар в состоянии декомпенсации. В исследовании выполнена комплексная серийная оценка изменения концентраций изучаемых маркеров в соответствии с динамикой основных параметров клинико-функционального состояния больных, их качества жизни и эхокардиографических показателей, отражающих систолическую и диастолическую функцию миокарда ЛЖ. Прогностическая способность данных маркеров была оценена в момент госпитализации больных, при выписке после достижения состояния компенсации явлений СН, а затем при длительном наблюдении через 3, 6 и 12 месяцев, как самостоятельно, так и при их комбинациях в многофакторном анализе. Данная работа впервые доказала, что только 4 изученных биомаркера имели прогностическую значимость - это NT-proBNP, sST2, тропонин Т, копептин. Наибольшее значение в определении риска сердечно-сосудистой смертности, повторной госпитализации и декомпенсации ХСН имеют концентрации тропонина Т, измеренные при поступлении, тогда как для NT-proBNP, sST2 и копептина наибольшую ценность имели концентрации, измеренные при выписке. При этом доказано, что наибольшей прогностической ценностью обладала комбинация NT-proBNP и sST2. В тоже время следует подчеркнуть, что прогностическая ценность концентрации sST2, измеренная при выписке больных из стационара после достижения ими компенсации ХСН, не уступает прогностическим возможностям комбинации sST2 с NT-proBNP, а вот копептин в многофакторных моделях не улучшал их прогностическую ценность.

#### **Теоретическое и практическое значение работы**

Данная диссертационная работа имеет большое практическое значение. Из всей панели изученных биомаркеров для стратификации риска неблагоприятных событий у больных с декомпенсированной ХСН выделены оптимальные биомаркеры и их комбинации. Целесообразно использовать NT-proBNP, sST2 и высокочувствительный тропонин Т. В данном

исследовании определены и отрезные значения для концентраций изучаемых маркеров, превышение которых можно свидетельствовать о высоком риске неблагоприятных исходов больных ХСН после перенесенной декомпенсации. Показано, что для определения краткосрочного прогноза в течение 90 дней у больных ХСН возможно измерять концентрации тропонина Т при поступлении в стационар, тогда как для определения среднесрочного и долгосрочного прогноза (соответственно 180 и 360 дней) следует измерять концентрации NT-proBNP и sST2 при выписке из стационара. Значение имеет и оценка динамики снижения концентрации биомаркеров за период госпитализации на фоне терапии. В исследовании доказано, что повышение уровня sST2 в сочетании с недостаточной степенью снижения этого маркера за период госпитализации свидетельствует о самом высоком риске наступления неблагоприятных событий. Таким образом в своей работе Протасов В.Н. показал, что комбинация NT-proBNP и sST2 обладает оптимальной прогностической ценностью, и измерение концентраций данных маркеров может быть использовано для более точной стратификации риска больных ХСН после перенесенной декомпенсации.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
результатов и выводов**

Работа выполнена на достаточно большом материале – 159 больных с декомпенсированной ХСН, вызванной ишемической болезнью сердца, дилатационной кардиомиопатией и артериальной гипертензией. Все пациенты были тщательно обследованы с помощью инструментальных методов, подтверждающих наличие симптомов декомпенсации СН, им выполнено клиническое лабораторное обследование, включавшее анализ крови на биомаркеры ХСН, в том числе NT-proBNP, высокочувствительный тропонин Т, sST2 рецептор, копептин, галектин-3 и нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Использование достаточно большой выборки, современных методов и



качественной статистической обработки (программа SPSS Statistic 18) обеспечивает достоверность научных положений и обоснованность выводов.

### **Общая структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация Протасова В.Н. составлена по традиционному плану, написана грамотным языком. Она состоит из необходимых разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы.

Работа изложена на 123 страницах машинописного текста, содержит 20 рисунков и 17 таблиц. В списке литературы 199 источников отечественных и зарубежных авторов.

Во введении автор четко отразил актуальность изучаемой проблемы, которой посвящена диссертационная работа. Цель исследования сформулирована точно, задачи соответствуют поставленной цели.

В обзоре литературы проведено подробное описание изучаемых современных биомаркеров и их роли в патогенезе сердечной недостаточности. Представлены как теоретические аспекты, так и результаты ранее проведенных исследований. В большинстве своем используется литература последнего десятилетия.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит подробную характеристику больных и методов обследования, четкий и понятный дизайн исследования. Методы, использованные в диссертации, современные и соответствуют задачам, решаемым в данном исследовании.

Результаты исследования изложены последовательно, отвечают поставленным задачам, хорошо проиллюстрированы таблицами и рисунками.

Обсуждение результатов подробное, логически выстроенное и свидетельствует о глубоком осмыслении автором проблем и полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации следуют из представленных

материалов, являются обоснованными, достоверными и соответствуют поставленной цели и задачам.

В целом, диссертационная работа Протасова В.Н. имеет целостностный характер, выполнена на высоком уровне, имеет оригинальный дизайн исследования, написана ясно, логично, хорошим литературным языком и достаточно иллюстрирована. По теме диссертации опубликовано 33 печатных работ, в том числе 13 из них в журналах, рецензируемых ВАК.

Автореферат написан литературным языком, полностью соответствует содержанию диссертации, четко отражает суть проведенного исследования.

Принципиальных замечаний к материалам, изложенным в диссертации нет. Однако возникли следующие вопросы:

1. Пациенты, имевшие в период наблюдения неблагоприятные исходы, достоверно чаще получали дигоксин. Считаете ли Вы, что имеется вклад терапии дигоксином в осложненное течение ХСН, или назначение дигоксина было только маркером более тяжелого течения заболевания?

2. Как результаты Вашего исследования могут найти отражение в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН?

Вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не снижают научно-практической ценности работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Протасова Владимира Николаевича на тему: «Роль биомаркеров в стратификации риска у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности», выполненная под руководством д.м.н. Скворцова А.А. и д.м.н., проф. Масенко В.П. представляет собой законченное, самостоятельное клиническое исследование, содержащее решение актуальной задачи – поиску новых средств стратификации риска больных ХСН с целью выявления группы наиболее высокого риска, которые требуют более интенсивного, персонализированного подхода в лечении, что имеет важное практическое значение для современной кардиологии.

Представленная Протасова В.Н. диссертация по своей научной

новизне, практической значимости и объёму проведённых исследований полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.03.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №723 от 30.07.2014, №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №1093 от 10.11.2017, №1168 от 01.10.2018),, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям «Кардиология» – 3.1.20 (14.01.05) и «Биохимия» – 03.01.04.

### Официальный оппонент

Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,  
Ученый секретарь МНОЦ МГУ, доктор медицинских наук, доцент

Специальность – 14.01.05 (Кардиология)

«31» марта 2022 года



*Orlova*  
Орлова Яна Артуровна

Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 корп. 10). Тел: +7 (495) 531 27 43, сайт: mc.msu.ru, e-mail: YAOrlova@mc.msu.ru