

ОТЗЫВ

официального оппонента

о диссертации Протасова Владимира Николаевича

на тему: «Роль биомаркеров в стратификации риска у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «Кардиология» и 03.01.04 – «Биохимия».

Актуальность темы. Совершенствование подходов к диагностике, стратификации риска и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается важной и актуальной медицинской проблемой. Помимо стандартных инструментальных методов оценки тяжести состояния больного ХСН, большую роль может играть оценка активности гормонального фактора, участвующего в патогенезе этого заболевания и являющегося его маркером. В настоящее время признанным маркером сердечной недостаточности (СН) является натрийуретический пептид. В первую очередь, он является эталоном диагностики СН. Во-вторых, является предиктором тяжести данного заболевания и обладает прогностической силой для оценки риска развития неблагоприятных клинических событий. Однако существует ряд причин, которые ограничивают диагностические и прогностические способности натрийуретического пептида, связанные с его высокой биологической вариабельностью, зависимостью от многих других соматических состояний, возраста, большим диапазоном «серой зоны». Поэтому научные исследования в области изучения других биомаркеров СН, которые могут быть более специфичными и точными, являются очень актуальными. Диссертационная работа Протасова В.Н. посвящена изучению возможности использования разных современных биологических маркеров ХСН по сравнению с эталонным натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) в стратификации риска

больных ХСН. Среди таких биологических маркеров большой интерес представляют белки: sST-2 (растворимый ST-2 рецептор), копептин (С-концевой фрагмент провазопрессина), галектин-3, тропонин Т и NGAL (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин). В настоящее время их роль при ХСН находится в активном изучении, данные о взаимосвязи с показателями тяжести заболевания, а также их роль в прогностической оценке больных ХСН противоречивы, и до сих пор нет окончательного ответа, можно ли их применять в качестве отдельного маркера СН, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Научная новизна работы. В диссертационной работе удалось получить новые данные, важные как с научной, так и практической точки зрения. Автор работы впервые показал, что только 4 изученных биомаркера имели прогностическую значимость – это NT-proBNP, растворимый ST-2 рецептор, тропонин Т, копептин. Наибольшее значение в определении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, повторной госпитализации и декомпенсации ХСН) имели концентрации тропонина Т, измеренные при поступлении, тогда как для NT-proBNP, sST2 и копептина наибольшую ценность имели концентрации, измеренные при выписке. Наибольшей прогностической ценностью обладала комбинация NT-proBNP и sST. Измеренные при выписке больных их стационара после достижения ими компенсации ХСН концентрации sST2 не уступали их комбинации с NT-proBNP, как самостоятельно, так и в составе многофакторных моделей. А вот копептин в многофакторных моделях ухудшал их прогностическую ценность.

Практическая значимость. Результаты диссертационной работы позволяют улучшить стратификацию риска больных ХСН для того, чтобы обеспечить индивидуальный подход к каждому больному, интенсивность наблюдения и лечения больных наиболее высокого риска. В работе показано,

что наиболее рациональным для практики является использование небольшого количества биомаркеров с самой высокой прогностической ценностью. Это позволяет избежать потери точности при использовании многомаркерной модели.

Результаты работы показали, что с целью определения долгосрочного прогноза целесообразно оценивать только NT-proBNP, sST2 и высокочувствительный тропонин-Т. В данном исследовании определены и отрезные значения для концентраций изучаемых маркеров, при превышении которых можно свидетельствовать о высоком риске больных ХСН после перенесенной декомпенсации. Для определения краткосрочного прогноза в течение 90 дней у больных ХСН следует измерять концентрации тропонина Т при поступлении в стационар (отрезное значение для высокого риска - 28,99 нг/мл), тогда как для определения среднесрочного и долгосрочного прогноза (соответственно 180 и 360 дней) следует измерять концентрации NT-proBNP (отрезное значение 1696,0 пг/мл) и sST2 (отрезное значение высокого риска 37,8 нг/мл) при выписке из стационара. Значение имеет и оценка динамики снижения концентрации биомаркеров за период госпитализации на фоне терапии. В исследовании доказано, что повышение 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 является оптимальной.

В целом, полученные Протасовым В.Н. данные имеют несомненную научную и практическую значимость, свидетельствуя о возможности использования изученных плазматических и сывороточных факторов в качестве предикторных маркеров сердечной недостаточности, с целью стратификации больных ХСН.

Объем и структура диссертации. Работа построена традиционно, состоит из Введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», Выводов и Практических рекомендаций, Списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 7 рисунками. В списке цитируемой литературы использованы 199 современных публикаций отечественных и зарубежных авторов.

Во введении достаточно хорошо описана и обоснована целесообразность и актуальность проводимого исследования. Цель исследования сформулировано ясно, лаконично, задачи вытекают из поставленной цели.

Обзор литературы подробный, современный, логичный и свидетельствует о глубоком освоении материала. В нем приведены основные сведения о природе белковых факторов, которые в работе использовались в качестве маркеров СН. Несомненным достоинством данной работы является описание клеточных механизмов, лежащих в основе биологического действия данных агентов.

В главе «Материалы и методы» содержится вся необходимая информация о ходе исследования и методах изучения, подробно и ясно представлен дизайн исследования. Методы исследования являются современными, информативными и соответствуют цели и задачам исследования. Размер изученной выборки (159 больных с ХСН III-IV функционального класса) достаточен для выявления искомых закономерностей. Способы статистической обработки современны, информативны, соответствуют задачам исследования и характеру первичного материала.

Результаты изложены подробно и логично. Они соответствуют требованиям, предъявляемым к представлению результатов научных исследований. Иллюстрации информативны и помогают в понимании выявленных закономерностей.

В главе «Обсуждение» детально рассматриваются и трактуются результаты диссертационной работы. Характер и логика рассуждений свидетельствуют о широкой эрудиции автора.

Выводы полностью отражают полученные автором результаты, а практические рекомендации еще раз подчеркивают актуальность выбранной тематики.

Диссертация написана грамотным языком, логично и продуманно.

Автореферат надлежащим образом отражает содержание диссертации. По материалам диссертационной работы опубликовано 33 печатных работ, включая 13 статей в журналах из перечня ВАК. Результаты исследования докладывались на российских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В плане дискуссии возникло несколько вопросов.

1. Проводился ли анализ данных маркеров в группах больных с ожирением и без него и наличие корреляции данных маркеров с ИМТ?
2. Описана ли взаимосвязь данных маркеров с уровнем адипокинов и маркеров воспаления?

Заключение. Диссертационная работа Протасова Владимира Николаевича на тему «Роль биомаркеров в стратификации риска у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности» является законченным оригинальным научно-квалификационным исследованием, в котором предложено решение актуальной и важной задачи современной

кардиологии, связанной с необходимостью совершенствования подходов к диагностике и стратификации риска больных с хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, по актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Протасова Владимира Николаевича в полной мере отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Протасов Владимир Николаевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям “Кардиология” – 14.01.05 и “Биохимия” – 03.01.04

Директор управления
последипломного образования,
ординатуры, аспирантуры
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачёва»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н, профессор
117198, Москва,
ул. Саморы Машела д.1.
Телефон 8-903-178-52-55,
E-mail: al-shest@yandex.ru

Александр Вячеславович Шестопалов

Подпись А.В. Шестопалова заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачёва»
Минздрава России, д.м.н., профессор



Е.А. Спиридонова

21.04.2022г.