

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Семеновой Юлии Владимировны на
диссертационную работу Копьевой Кристины Васильевны на тему «Роль ST2 в
прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений и выборе
стратегии терапии у больных хронической сердечной недостаточностью
ишемического генеза с и без нарушений углеводного обмена», представленную
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни
(медицинские науки)

Актуальность темы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Разработка оптимальных подходов к прогнозированию неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) приобретает большую актуальность в связи увеличением распространенности данной патологии, которая приобретает черты неинфекционной пандемии в связи со старением населения, нездоровым образом жизни, повышением выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе с инфарктом миокарда, и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Крайне важно идентифицировать риски развития сердечно-сосудистых осложнений и своевременно определять научно-обоснованную стратегию эффективной патогенетической терапии, направленную на улучшение качества жизни пациентов, снижение сердечно-сосудистой смертности и уменьшение экономических затрат государства на лечение ХСН и сердечно-сосудистых осложнений.

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения компонентов биомаркер-управляемой стратегии ранней персонифицированной диагностики кардиоваскулярной патологии. При этом комбинированное использование новых высокоспецифичных биомаркеров позволяет с высокой степенью прогностической ценности стратифицировать

риск развития неблагоприятного течения ХСН. Особый интерес представляют данные о новом биомаркере, экспрессируемого кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, члена семейства рецепторов интерлейкина-1 - растворимой изоформы ST2, лигандом которого является интерлейкин-33. И если в отношении пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка имеется большое количество клинических исследований, подтверждающих его прогностическую роль, то, для пациентов с сохраненной фракцией выброса, в частности, перенесших реваскуляризацию миокарда, в доступной литературе работ по прогностической роли «новых» биомаркеров в отношении стратификации риска развития рестенозирования коронарных стентов и/или шунтов, а также прогрессирования атеросклероза у больных ИБС с ХСН, явно недостаточно, а результаты этих исследований довольно противоречивы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа Копьевой К.В. выполнена в рамках научно-исследовательской работы НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Направленность исследования полностью соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, основной целью которого является увеличение продолжительности жизни населения и длительное сохранение его работоспособности.

Научная новизна исследования, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Впервые на основании 12-месячного исследования изучены подходы к персонифицированной стратификации риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий с использованием биомаркерной стратегии у больных ХСН, имеющих исключительно высокий риск осложнений после реваскуляризации миокарда.

Установлены новые научные данные, характеризующие роль sST2 в патогенезе ишемического ремоделирования. Установлена прогностическая значимость данного биомаркера в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Впервые установлено значение sST2 после физической нагрузки (сразу по окончании теста шестиминутной ходьбы), которое обладает большей прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с уровнем sST2 в покое.

Получены новые данные об эффективности терапии с использованием бета-адреноблокаторов в дозах, эквивалентных >50 мг/сутки метопролола сукцината, у больных ХСН ишемического генеза с промежуточной и сохранённой ФВ ЛЖ после реваскуляризации миокарда, направленной на предотвращение развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Впервые установлено, что у больных ХСН ишемической этиологии с наличием нарушений углеводного обмена (НУО) содержание sST2 значительно превышает концентрацию такового в сыворотке крови пациентов без НУО, однако в подгруппах больных с нарушением толерантности к углеводам и сахарным диабетом 2 типа уровни sST2 не различаются. Показано, что гиперэкспрессия sST2 в группе пациентов с НУО ассоциируется с более высокой частотой наступления неблагоприятных событий в течение 12 месяцев проспективного наблюдения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цели и задачи настоящего исследования убедительно обоснованы и успешно решены. Научные положения и практические рекомендации основываются на достаточной выборке пациентов (n=118), применении современных методов исследований, непосредственном участии соискателя в получении исходных данных, использовании адекватных методов статистического анализа, что обеспечивает достаточную объективность и достоверность результатов.

Использование автором современных методов исследования и статистической обработки, достаточный клинический материал и системный подход к анализу позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов.

Диссертация оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 221 источник, из них 53 отечественных и 168 иностранных. Работа содержит 53 таблицы и 20 рисунков.

Во введении описывается актуальность проведенного исследования, сформулированы цели, задачи, положения, выносимые на защиты, научная новизна, полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость, а также методология исследования, степень достоверности полученных результатов, апробация материалов, внедрение результатов исследования в практику, отражен личный вклад автора.

В первой главе представлен всесторонний обзор литературы, оценены возможности прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных с сердечной недостаточностью, продемонстрирована противоречивость, имеющихся на сегодняшний день данных. Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Набор клинического материала проводили с 2015 по 2016 гг. на базе НИИ кардиологии. Грамотно спланирован дизайн исследования, применены современные методов статистического анализа. В третьей главе изложены результаты проведенного исследования. Изучена прогностическая роль нового биомаркера sST2 на разных выборках больных хронической сердечной недостаточностью. Полученные результаты иллюстрированы таблицами, рисунками. В четвертой главе обсуждаются результаты проведенного исследования, данные сопоставлены с результатами международных и отечественных исследований.

Тщательно спланированный дизайн, скрупулезное выполнение намеченного, использование адекватных методов анализа обеспечили достоверность результатов и позволили сформулировать корректные выводы и практические рекомендации.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов.

Представленные в работе данные должны учитываться при организации лечебного процесса у больных с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда, что позволит разработать оптимальные подходы к прогнозированию неблагоприятных кардиоваскулярных событий в данной когорте пациентов, имеющий высокий риск фатальных осложнений после выполнения дорогостоящих оперативных пособий. Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей, а также в качестве учебных материалов для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов, в постдипломной подготовке специалистов по профилю «кардиология» и «внутренние болезни».

Публикация результатов и личный вклад автора. По тематике исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент на изобретение.

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; в изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных с ХСН ишемической этиологии, их клинической курации; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей и написание всех глав диссертации, в оформлении патента Российской Федерации; в выступлениях с устными докладами на ведущих российских конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Автореферат полностью отражает научно-практические положения диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Вместе с тем,

возник ряд дискуссионных вопросов, не влияющих на общее хорошее впечатление от данной работы:

1. Известно, что профиль биомаркеров, специфических для сердечной недостаточности со сниженной ФВ, связан с метаболизмом и клеточной пролиферацией, в то время как профиль биомаркеров, специфических для ХСН с сохраненной ФВ связан с воспалением и организацией внеклеточного матрикса. Как Вы можете объяснить полученные данные о значимости определения уровня растворимого ST2 и при сниженной, и при сохраненной ФВ ЛЖ?
2. Проводилось ли согласно существующим клиническим рекомендациям титрование доз В-блокаторов и ингибиторов АПФ больным, вошедшим в исследование? Почему у половины наблюдавшихся Вами больных не была достигнута терапевтическая для ХСН доза метопролола 100мг?

Заключение

Диссертация Копьевой Кристины Васильевны на тему «Роль ST2 в прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений и выборе стратегии терапии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с и без нарушений углеводного обмена», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальному направлению современной кардиологии – оптимизации методов биомаркер-управляемой стратегии при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии. В настоящей работе успешно решена актуальная научно-практическая задача по определению значимости нового биологического маркера ST2 в рамках изученной нозологии для оптимального комплексного

консервативного лечения пациентов с коронарной болезнью сердца, с целью уменьшения частоты развития жизнеугрожающих осложнений ХСН.

Диссертационная работа по актуальности, новизне полученных данных, объему проведенных исследований, научной значимости соответствует требованиям п.9 «Положения ВАК о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки).

Заведующая отделением первичной специализированной
медицинской помощи
консультативно-диагностического центра №2
Северской клинической больницы
Сибирского федерального научно-
клинического центра ФМБА России,
доктор мед. наук

 Ю.В. Семёнова
31.10.2018

Подпись Ю.В. Семёновой заверяю
Начальник отдела кадров СКБ
Сибирского федерального научно-
клинического центра ФМБА России



С.А. Полех



Семенова Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического Агентства» России. 636070, г. Северск Томской области, ул. Мира 4, тел: +73822779941, e-mail: SemenovaUV@medtomsk.ru.