

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, руководителя отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ **Явелова Игоря Семенович** о диссертации **Миндзаева Дзамболата Ролановича** на тему «Профиль провоспалительных цитокинов у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности различной этиологии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность выбранной темы

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди населения Российской Федерации. Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) остаётся одной из наиболее частых причин госпитализаций в кардиологические стационары и является свидетельством наиболее неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Ожидается, что число больных с ХСН и, соответственно, ОДСН, будет только расти.

На сегодняшний день отмечаются определенные успехи в лечении стабильной ХСН. Однако препаратов, улучшающих прогноз больных с ОДСН, по-прежнему не существует. Это во многом связано с гетерогенностью этиологии ХСН и факторов, предрасполагающих к ухудшению имеющейся клинической симптоматики.

Существует множество теорий патогенеза сердечной недостаточности. Среди них особое место занимает воспалительная концепция патогенеза ХСН и ОДСН. Результаты многих исследований свидетельствуют о повышении в крови пациентов сердечной недостаточностью активности медиаторов воспаления.

Соответственно, углубленное изучение роли воспаления в патогенезе ОДСН представляется перспективным как с точки зрения поиска новых терапевтических мишеней при ее лечении, так и выявления новых диагностических и

прогностических маркеров течения заболевания.

В диссертационном исследовании Миндзаева Д.Р. детально изучена связь интерлейкина-6 (ИЛ-6) и его рецепторного комплекса с этиологией сердечной недостаточности, клиническими исходами ОДСН, выраженностью симптоматики и фракцией выброса ЛЖ. Ее актуальность сомнения не вызывает.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа основана на обширном клиническом материале. Был выполнен ретроспективный анализ 567 историй болезней, в одномоментной части исследования проанализировано 75 испытуемых, в проспективно – 110 больных ОДСН. Наличие сердечной недостаточности подтверждалось современными общепринятыми методами диагностики данной патологии. В ходе исследования всем пациентам при одномоментном и проспективной изучении производилось определение ИЛ-6, а также компонентов его рецепторного комплекса (белка sgp130 и растворимого рецептора интерлейкина-6 (рИЛ-6Р)). В исследование включались больные с разной этиологией и функциональными классами ХСН, а также с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Все это позволило изучить наличие связей между изучаемыми цитокинами и этиологией, функциональным классом, фракцией выброса левого желудочка и клиническими исходами пациентов с ОДСН.

Дизайн и методология исследования были детально спланированы и подробно изложены в соответствующих разделах диссертации. Анализ полученных результатов проведен с помощью современных методов статистической обработки данных, соответствующих задачам изучения и характеру первичного материала. Все это позволило сделать обоснованные выводы и сформулировать практические рекомендации.

Положения, вынесенные на защиту, хорошо обоснованы. Выводы и практические рекомендации конкретны, соответствуют задачам изучения,

закономерно вытекают из результатов исследования и их обсуждения.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертация основана на детальном, разностороннем анализе результатов обследований большого количества больных с ОДСН различной этиологии, степени тяжести и фракции выброса левого желудочка.

Впервые в российской практике изучена связь ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130 с этиологией сердечной недостаточности. По результатам работы были впервые разработаны решающие правила, позволяющие проводить дифференциальную диагностику этиологических факторов сердечной недостаточности с помощью уровня данных биомаркеров в крови. За разработку данных решающих правил получен патент на изобретение (пат.№ 2748529).

Изучена также связь компонентов семейства ИЛ-6 с функциональным классом сердечной недостаточности.

В рамках данной диссертационной работы была выявлена ассоциация между повышением уровня sgp130 и смертью от сердечно-сосудистых причин. Определены отрезные значения, превышения которых было сопряжено с неблагоприятным исходом.

Ценность для науки и практики полученных результатов

Результаты ретроспективного анализа определили низкую приверженность к терапии как ведущий фактор ОДСН.

На пилотном этапе работы был зарегистрирован статистически значимо более высокий уровень ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130 в крови пациентов с сердечной недостаточностью в сравнении со здоровыми людьми. Данный факт позволяет предположить, что ИЛ-6, возможно, принимает участие в патогенезе сердечной недостаточности.

В ходе работы также были разработаны правила, включающие в себя уровни компонентов ИЛ-6 и его рецепторного комплекса в крови больных с ХСН, позволяющие проводить дифференциальную диагностику этиологии и

функционального класса (II/III ФК по NYHA) ХСН.

Кроме того, в ходе проспективного этапа исследования было выявлено, что превышение уровня sgr130 выше определенного отрезного значения может использоваться в качестве независимого прогностического маркера – смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ОДСН.

Результаты диссертации используются в клинической практике отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ: получен 1 патент, 5 статей опубликовано в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 4 в журналах, входящих в перечень ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы» / Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы работы представлены на российских конференциях.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы изложены на 133 страницах машинописного текста. Список литературы состоит из 130 источников (33 российских и 97 зарубежных)

Во Введении хорошо обоснована актуальность предпринятого изучения. Цель сформулирована ясно, задачи вытекают из поставленной цели.

В обзоре научной литературы подробно проанализированы отечественные и зарубежные публикации по теме диссертационной работы и представлены современные представления о роли ИЛ-6 и компонентов его рецепторного комплекса в патогенезе сердечной недостаточности. Изложения ясное и логичное.

В главе «Материалы и методы» достаточно подробно описаны дизайн,

клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования, методы статистической обработки.

Глава 3 посвящена ретроспективному эпидемиологическому анализу 567 историй болезней, госпитализированных по поводу ОДСН и пилотному исследованию. В данной главе анализировались причины декомпенсаций сердечной недостаточности, профили артериального давления, коморбидные патологии, длительность пребывания в стационаре и т.д. Также в данной главе отражены результаты пилотного исследования, где производилось сравнений цитокиновых профилей у пациентов с СН и здоровых добровольцев. Также в ходе пилотного исследования были разработаны решающие правила, с помощью которых возможно проведение дифференциальной диагностики этиологии СН и функциональных классов.

Глава 4 посвящена проспективному наблюдательному исследованию, в ходе которого было включено 110 пациентов с ОДСН различной этиологии, степени тяжести, ФВЛЖ. Период наблюдения больных составлял 12 месяцев. В данной главе представлены связи компонентов цитокинового профиля с этиологией, функциональным классом, уровня фракции выброса левого желудочка, клиническими исходами пациентов. Также показано изменение цитокинового профиля в динамике.

В главе «Обсуждение» приведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными других исследований, в том числе международных регистров. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации.

Изложение в диссертации ясное, последовательное и логичное. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования соответствуют поставленным цели и задачам, а полученные выводы в достаточной степени аргументированы.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям
диссертации**

Автореферат состоит из 24 страниц машинописного текста, иллюстрирован 17 таблицами и 7 рисунками. В автореферате отражены основные положения проведенной работы, включая выводы. Данные, приведенные в автореферате, полностью соответствуют данным, изложенным в тексте диссертационной работы.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. К замечаниям, не имеющим принципиального характера и не влияющим на положительную оценку работы, можно отнести следующие:

1. Нет информации, какие статистические методы использовались при сравнении непрерывных переменных в трех изучавшихся группах и использовалась ли при этом поправка на множественные сравнения при сравнении двух из трех одновременно анализируемых групп.
2. В ряде фрагментов работы представлены только итоговые результаты статистического анализа, что не позволяет проследить весь его ход.
3. Формулировка третьей практической рекомендации выходит за рамки проведенного изучения.

Вопрос для дискуссии: на уровень изучаемых биомаркеров потенциально может влиять тяжесть ОДСН (например, выраженность отечного синдрома). Проводился ли анализ этого фактора?

Заключение

Диссертация Миндзаева Дзамболата Ролановича «Профиль провоспалительных цитокинов у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности различной этиологии» является оригинальной законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для практической кардиологии и терапии, в которой предложено решение актуальной научно-практической задачи, связанной с необходимостью совершенствования подходов к диагностике различных патогенетических вариантов хронической сердечной недостаточности и выявлению факторов, сопряженных с риском ее

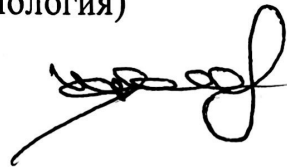
прогрессирования. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Миндзаев Дзамболат Роланович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

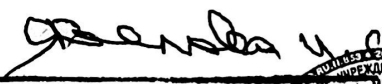
Руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (3.1.20 - кардиология)

Явелов И.С.



Подпись доктора медицинских наук Явелова И.С. заверяю.

Подпись 
ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИИ»
Минздрава России
к.м.н.  Подду
26.04.24г.



Индекс, почтовый адрес места работы: 101990 г. Москва, Петроверигский переулок, дом 10, строение 3.; Телефон: 8 (495) 212-07-13 e-mail: gnicpm@gnicpm.ru