

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России  
д.б.н. профессор РАН  
Ребриков Д.В.



« 05 » октября 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Седовой Натальи Александровны на тему «Лабораторное обеспечение контроля за хронической сердечной недостаточностью у пациентов с метаболическим синдромом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

#### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационное исследование Седовой Н.А. посвящено актуальной теме – лабораторному контролю за течением хронической сердечной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом.

Сердечная недостаточность характеризуется снижением подвижности стенок левого желудочка, растяжимости клеток мышечной ткани, гемодинамическими изменениями, повышающими нагрузку на левый желудочек, задержкой жидкости в организме, системной вазоконстрикцией, сосудистым ремоделированием, нейрогуморальной активацией. Описанные патогенетические особенности сердечной недостаточности обуславливают высокую летальность при данном виде патологии. Увеличение возраста и ряд социальных факторов являются основой нарастания частоты формирования метаболического синдрома. В связи с многофакторностью патогенеза хронической сердечной недостаточности проблема ее эффективной и ранней диагностики до сих пор не решена. Комплексное лабораторное обследование больных хронической сердечной недостаточностью дает возможность выявить дополнительные факторы оценки выраженности субклинического воспаления, нарушений

липидного, углеводного метаболизма и биологических активных факторов жировой ткани, что необходимо учитывать при наблюдении и лечении больных хронической сердечной недостаточностью с отягощенной патологией. Основопологающим этапом клинической лабораторной диагностики является определение комплекса биомаркеров, позволяющих выявлять степень сердечной дисфункции, прогнозировать ее развитие или негативные последствия. С целью мониторинга прогнозирования и лечения заболевания должен быть использован комплексный персонализированный подход. В связи с этим актуальность исследования Седовой Н.А. не вызывает сомнения, а диссертационная работа «Лабораторное обеспечение контроля за хронической сердечной недостаточностью у пациентов с метаболическим синдромом» может быть представлена к защите по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Данные настоящего исследования во многом сопоставимы с ранее проведенными исследованиями других авторов, но в отличие от указанных работ научной новизной обладают результаты системного подхода с ранжированием лабораторных показателей для оценки тяжести хронической сердечной недостаточности, выявления вклада метаболического синдрома в течение заболевания и его исходов.

Автором доказано, что при сравнении группы больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом с группой пациентов хронической сердечной недостаточностью без метаболического синдрома, выявлено достоверное увеличение высокочувствительного С-реактивного белка, лептина и снижение концентрации адипонектина. Присоединение метаболического синдрома сопровождается более высокими значениями отношения Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1, существенным повышением уровня лептина, снижением уровня адипонектина и увеличением функционального класса хронической сердечной недостаточности, что отражает тяжесть течения заболевания. Анализ ранговых

значений этих отношений указывает на вероятность успешного лечения хронической сердечной недостаточности или прогнозирует вероятность ухудшения состояния пациентов, вплоть до летального исхода.

Установлено, что ранжирование значений и суммарная оценка уровня лабораторных маркеров - N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, позволяют идентифицировать степень повреждения сердечной мышцы у больных хронической сердечной недостаточностью, что влияет на принятие клинических решений по продолжительности госпитализации и интенсивности наблюдения. Продемонстрирована значимость суммарного ранга N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, которая является эффективным критерием прогноза успешности лечения больных хронической сердечной недостаточностью.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе**

Научно-исследовательская работа выполнена на высоком методическом уровне, на достаточном количестве материала, с хорошо разработанным дизайном, учитывающим требования, предъявляемые к научным исследованиям. В работе для решения поставленных цели и задач проведено 1632 лабораторных тестов и определено 960 клинических параметров у 96 пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов, лечившихся в стационаре ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина ДЗМ» и наблюдавшихся затем амбулаторно в течение полугода. В ходе исследования сравнились две сопоставимые по возрасту и полу группы больных с хронической сердечной недостаточностью: 1-я группа - без метаболического синдрома (46 человек), 2-я группа - с метаболическим синдромом (50 пациентов). При поступлении оценивались выраженность клинических проявлений хронической сердечной

недостаточности, значения лабораторных показателей и морфофункциональные характеристики миокарда по данным эхокардиографии. В работе представлены данные, показывающие, что значения величин липидтранспортной системы были более показательными в выявлении роли метаболического синдрома в прогрессировании хронической сердечной недостаточности, чем классические показатели липидограммы. Установлено, что среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом в сравнении с контрольной группой отношение Аполипопротеина В к Аполипопротеину А1, с одной стороны, и общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, с другой стороны, сформирована взаимозависимость. Только в группе больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом выявлены достоверные корреляционные связи лептина с массой миокарда левого желудочка, толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенкой левого желудочка, толщиной эпикардального жира, что говорит о тяжести и прогрессирующем течении заболевания. Также были выявлены достоверные различия в концентрации лептина: у пациентов с хронической сердечной недостаточностью без метаболического синдрома  $22,9 \pm 5,6$  нг/мл, у больных с МС  $69,7 \pm 13,5$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о выраженной лептинорезистентности при отягощении метаболического синдрома. У больных IV функционального класса хронической сердечной недостаточности выявлено статистически значимое снижение адипонектина в среднем примерно в 1,5 раза. Также были выявлены статистически значимые изменения высокочувствительного тропонина - в среднем примерно в 1,9 раза выше у пациентов IV функционального класса. Соискателем было доказано, что тяжесть хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом усугубляется факторами субклинического воспаления и структурно-метаболическими повреждениями сердечной мышцы. Установлено, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка повышался в 7 раз в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью с метаболическим

синдромом, тогда как в группе без метаболического синдрома превышение было в 5 раз. У больных, которые умерли в течение 6 месяцев после исследования, уровень С-реактивного белка был повышен более чем в 15 раз. Маркеры перегрузки и функционального повреждения миокарда - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида и стимулирующий фактора роста, экспрессируемый геном 2, характеризовались повышением у больных хронической сердечной недостаточностью без и с метаболическим синдромом, с тенденцией к максимальным значениям у больных более тяжелых форм и умерших в период наблюдения.

Ранжирование N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительного С-реактивного белка и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 позволяет идентифицировать разную степень повреждения сердечной мышцы у больных хронической сердечной недостаточностью; оценка суммы рангов может использоваться в качестве прогностического маркера успешности лечения больных и стратификации исходов заболевания, в том числе и риска летальности. Примененная технология ранжирования лабораторных исследований позволила персонализировать результаты и стратифицировать риски исходов заболевания.

Ранжирование уровня лабораторных показателей является дополнительным эффективным методом персонализированного контроля за развитием хронической сердечной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом.

### **Значимость полученных соискателем результатов для науки и практики**

Проведенное исследование Седовой Н.А. представляет несомненную научную и практическую значимость. В своей работе автор показывает, что фракция выброса левого желудочка у исследованных пациентов с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью по данным ультразвуковых исследований определялась как промежуточная - 47 % в 1 группе и 49 % во 2 группе. Следовательно, врачу трудно оценить прогноз

течения заболевания. Для этого и потребовалось специальное лабораторное исследование и ранжирование полученных результатов. Разработка и внедрение системы ранжирования лабораторных тестов, основанная на комплексном исследовании метаболитов, влияющих на прогрессирование заболевания, позволит контролировать эффективность лечения, оценивать тяжесть течения и прогноз хронической сердечной недостаточности, отягощенной метаболическим синдромом.

Комплексное лабораторное обследование больных хронической сердечной недостаточностью даст возможность выявить дополнительные предикторы выраженности воспаления, нарушений липидного метаболизма и биологических активных факторов жировой ткани, что необходимо учитывать при лечении больных с отягощенной патологией. Определение показателей липидного обмена, липидтранспортной системы, гормонов висцеральной жировой ткани, маркеров повреждения, воспаления и функциональной недостаточности миокарда может быть рекомендовано у больных с метаболическим синдромом для оценки тяжести течения хронической сердечной недостаточности.

Разработка и внедрение системы ранжирования лабораторных тестов, основанная на комплексном исследовании метаболитов, влияющих на прогрессирование заболевания, позволит контролировать эффективность лечения, оценивать тяжесть течения и прогноз хронической сердечной недостаточности, отягощенной метаболическим синдромом.

Точная и правильная оценка прогноза исхода заболевания, основанная на результатах диссертационного исследования Седовой Н.А., позволяет исходно принять адекватное решение в отношении тактики ведения и выбора схемы лечения конкретного больного, что в целом ряде случаев приводит к рациональному использованию имеющихся экономических ресурсов пациента и лечебного учреждения.

Применение современных, адекватных инструментальных и статистических методов обеспечивает достоверность полученных результатов. Выводы соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в процессе работы данные и сформулированные Седовой Н.А. выводы могут служить основой для дальнейших исследований в данной области.

Полученные автором результаты имеют большое значение и требуют широкого внедрения в клиническую практику, а также включения в клинические рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности.

Данные исследований дают возможность сформулировать практические рекомендации для врачей клинической лабораторной диагностики, кардиологов, а также специалистов осуществляющих диспансерное наблюдение пациентов с ХСН, как в стационарах, так и в первичном звене здравоохранения.

Результаты исследования включены в учебные планы программ подготовки ординаторов, циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по направлению «Клиническая лабораторная диагностика» на кафедре клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Практическая значимость работы подтверждается тем, что полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения горда Москвы», ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения горда Москвы».

### **Печатные работы по теме диссертации**

Ценность научных работ соискателя подтверждается широким обсуждением полученных результатов в авторитетных отечественных медицинских журналах, интересом, проявляемым к этим публикациям врачами клинико-диагностических лабораторий, кардиологами, терапевтами. По теме диссертации автором опубликовано 8 научных работ, из них в научных рецензируемых изданиях рекомендованных ВАК РФ – 3.

## Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Седовой Н.А. написана в соответствии с современными требованиями: состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 25 рисунками. Библиографический указатель включает 149 источников, из которых 68 отечественных и 81 зарубежных авторов.

Во введении обоснована актуальность научного исследования, сформулирована проблема, требующая разрешения.

Обзор литературы изложен хорошим литературным языком и отражает современное состояние исследуемого вопроса. Автором подробно описаны наиболее информативные показатели мониторинга течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом - маркеры липидтранспортной системы (АпоВ/АпоА1), активности жировой ткани (лептин, адипонектин), системного воспаления (hsCRP), а также функциональной перегрузки и повреждения миокарда (NT-proBNP и ST2), которые позволяют оценить неблагоприятные воспалительные и дисметаболические процессы, оказывающие существенное влияние на клинику хронической сердечной недостаточности, которая характеризуется более ранним развитием и тяжелым течением. Автор выделяет важность и перспективность применения лабораторных маркеров и их ранжирования для эффективности лечения, оценки тяжести течения и прогноза хронической сердечной недостаточности, отягощенной метаболическим синдромом.

Во второй главе дана характеристика обследованных групп пациентов и подробное описание лабораторных методов исследования, использованных в научной работе.

Третья и четвертая главы посвящены оценке результатов исследования, которые были обобщены и проанализированы в главе «Заключение». Выводы обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.



## **Замечания и вопросы по работе**

Принципиальных замечаний по дизайну и существу диссертационного исследования, в том числе по оформлению диссертационной работы и автореферата, нет. В тексте иногда встречаются отдельные сложные по восприятию предложения, имеются единичные стилистические погрешности, которые не влияют на научную ценность проведенного исследования.

## **Заключение**

Диссертационная работа Седовой Натальи Александровны на тему «Лабораторное обеспечение контроля за хронической сердечной недостаточностью у пациентов с метаболическим синдромом», выполненная на кафедре клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством доктора медицинских наук Годкова М.А., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой получены данные, позволяющие решить важную актуальную научную задачу – определение наиболее значимых лабораторных показателей и их сочетаний для персонифицированной оценки тяжести течения, прогноза эффективности лечения и исхода хронической сердечной недостаточности, отягощенной метаболическим синдромом, что имеет существенное значение для клинической медицины и клинической лабораторной диагностики.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа Седовой Н.А. соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 01.10.2018 года № 1168), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени, а ее автор, Седова Наталья Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Настоящий отзыв о научно практической значимости диссертационной работы Седовой Натальи Александровны обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 7 от «16» октября 2023 г.

Заведующий кафедрой клинической лабораторной  
диагностики ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
д.б.н., профессор  
Согласен на обработку персональных данных

Щербо С.Н.

Подпись руки доктора биологических наук, профессора Щербо Сергея Николаевича заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России  
к.м.н., доцент



Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
Телефон: 8 (495) 434-84-64, e-mail: rsmu@rsmu.ru