

ОТЗЫВ

**официального оппонента, члена-корреспондента РАН, доктора
медицинских наук (14.01.05 – кардиология), профессора
Мацкеплишвили Симона Теймуразовича на диссертацию
Малиновской Людмилы Кирилловны на тему: «Применение метода
протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха в диагностике
хронической сердечной недостаточности», представленную в
диссертационный совет Д 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.05 – кардиология**

Актуальность темы исследования

Как известно, ХСН является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, в том числе, и в России, при этом распространенность ХСН в различных регионах страны варьирует в пределах 7–10%. Согласно статистике, за последние 16 лет общее число пациентов с ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 до 14,92 млн.), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций почти каждого второго больного (49%), а диагноз ХСН выставляется у 92% госпитализированных пациентов. Таким образом, неуклонный рост количества пациентов с ХСН и высокие показатели смертности позволяют считать диагностику и профилактику развития ХСН приоритетным направлением в современной медицине.

Диссертационная работа Малиновской Л.К. посвящена современной диагностике хронической сердечной недостаточности. Выбранная соискателем тема является актуальной, поскольку своевременная диагностика позволяет вовремя воздействовать на развитие и прогрессирование ХСН, приводя к улучшению прогноза и качество жизни пациентов.

Одним из современных методов диагностики ХСН является использование биологических маркеров, в частности, натрийуретических гормонов. По их уровню можно судить о наличии или отсутствии ХСН, принимать решения о необходимости госпитализации больного и сроках его выписки из стационара. Для диагностики СН и контроля эффективности лечения обычно используют тест на определение уровня мозгового натрийуретического гормона (МНУП) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP). Однако данный метод является инвазивным, требует вмешательства в виде забора крови и высокого профессионализма персонала.

Метод протонной масс-спектрометрии, предложенный соискателем, также относится к одному из современных и точных способов качественной и количественной идентификации веществ. Он, в свою очередь, привлекает своей неинвазивностью, воспроизводимостью и точностью. Однако методы подготовки пациентов, способы забора воздуха, определение пороговых значений маркеров остаются недостаточно изученными, что подтверждает несомненную актуальность темы диссертационного исследования.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа Малиновской Л.К. основана на проспективном клиническом исследовании с тремя группами пациентов (всего обследовано 117 человек, из них в основную группу входило 93 пациента). Выбор критериев включения и исключения пациентов из исследования позволяют говорить о высокой достоверности полученных результатов. В работе использованы современные высокоточные и информативные методы обследования, соответствующие поставленным целям. Реализованный дизайн исследования, использование современного аппарата статистического анализа, являются обоснованными и достаточными для реализации поставленных в работе задач.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

В диссертации Малиновской Л.К. впервые в России проведено проспективное клиническое исследование по диагностике ХСН с применением масс-спектрометрического анализа, обладающего самыми низкими пределами обнаружения и регистрации веществ.

Впервые определено, что ацетон в выдыхаемом воздухе является наиболее значимым потенциальным неинвазивным маркером диагностики ХСН. Автором убедительно продемонстрирована положительная корреляция ацетона выдыхаемого воздуха и МНУП у пациентов с ХСН. Кроме того, выявлены достоверные закономерности между уровнем концентрации ацетона в выдыхаемом воздухе и функциональным классом ХСН – более высокий уровень концентрации ацетона отмечался у пациентов с более высоким ФК ХСН.

Автором выявлены достоверные корреляционные связи между концентрацией ацетона выдыхаемого воздуха и параметрами ЭХО-КГ (ФВ ЛЖ, $p=0,007$; СДЛА, $p<0,0001$) и уровнем NT-proBNP ($p<0,0001$).

Проведенный анализ показал, что выявленный маркер – повышенное содержание ацетона выдыхаемого воздуха – характерен для всех пациентов с ХСН, вне зависимости от ФВ ЛЖ, и может использоваться для диагностики заболевания. При этом в группе ХСН с сохранной ФВ ЛЖ выявлен достоверно более низкий уровень бензола и фенола по сравнению с группой ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ и группой контроля. Данное обстоятельство требует дальнейшего поиска в использовании метода протонной масс-спектрометрии для диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Все это демонстрирует, что диссертационная работа Малиновской Л.К. обладает научной новизной и достоверностью.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования имеют перспективную практическую и теоретическую значимость. Очевидно, что выявленный достоверный маркер

заболевания и использование метода анализа выдыхаемого воздуха является неинвазивным, чувствительным, специфичным и воспроизводимым методом диагностики ХСН, в том числе, для скрининговых обследований. И, как показано автором, метод особенно интересен в качестве диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология. Работа изложена на 101 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка (157 источников литературы: 19 отечественных и 138 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 17 рисунками.

Во введении четко обоснована актуальность темы исследования, ее новизна и практическая значимость. Сформулированные задачи диссертации соответствуют поставленной цели.

Обзор литературы выполнен на основании достаточного количества современных российских и зарубежных исследований, посвященным как современным методам диагностики ХСН, так и поиску новых эффективных, неинвазивных методов ее ранней диагностики. Он подтверждает интерес исследователей к выбранной автором теме диссертации – анализу выдыхаемого воздуха методом протонной масс-спектрометрии для диагностики ХСН, и понимание автором существующих на сегодняшний день проблем. Автор обосновывает применение метода масс-спектрального анализа для диагностики ХСН и методики поиска возможного достоверного маркера в выдыхаемом воздухе.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная методика и критерии отбора/исключения пациентов для исследования, принцип их разделения на группы. Подробно описаны методы исследования,

использованная экспериментальная установка. Представлен дизайн исследования, характеристика пациентов и метод статистического анализа результатов.

Глава «Результаты» подробно раскрывает поставленные в работе задачи исследования. Особое внимание уделено достоверности полученных данных.

В обсуждении полученных результатов представлен детальный анализ проведенного исследования. Показаны возможности и преимущества метода протонной масс-спектрометрии, особо подчеркнута взаимосвязь полученных результатов с данными литературного обзора. В первую очередь, это касается выявленного неинвазивного маркера для диагностики ХСН. Выявлены достоверные отличия в выдыхаемом воздухе у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Обнаружены три вещества - m/z 79 (бензол), m/z 95 (фенол), m/z 96, являющиеся характерными признаками этой группы пациентов и требующие дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации вытекают из поставленных автором задач исследования и являются логическим завершением работы. Автореферат диссертации соответствует требованиям к его оформлению и полностью отражает содержание диссертации.

Основные результаты доложены на Конгрессе по сердечной недостаточности в 2017 году и Европейском кардиологическом конгрессе в 2018 году. По теме диссертации опубликовано двенадцать печатных работ, в том числе три статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации и 1 публикация в зарубежном издании.

Заключение

Диссертационная работа Малиновской Людмилы Кирилловны «Применение метода протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности» является законченной

