

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ КК им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Агеева Фаиля Таиповича на диссертационную работу Драгомирецкой Натальи Александровны на тему: «Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности: роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в формировании клинико-патогенетических фенотипов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

### **Актуальность избранной темы**

Фенотипирование и биопрофилирование пациентов с хронической сердечной недостаточностью является актуальной и до конца не решенной проблемой современной кардиологии.

В настоящее время под фенотипами хронической сердечной недостаточностью по умолчанию понимаются группы, выделяемые лишь на основании величины фракции выброса левого желудочка, однако данный принцип классификации не позволяет оценить особенности патогенетических процессов, обусловленные взаимным влиянием этиологических факторов и множеством коморбидных заболеваний у отдельных пациентов. В то же время особенности клинической картины, обусловленные этими факторами могут явиться основными причинами для применения более персонализированных подходов к терапии отдельных групп пациентов. С целью персонализированной оценки прогноза и определения подхода к терапии в последние годы все чаще используется новый диагностический подход, а именно выделение более однородных групп – фенотипических кластеров пациентов. Однако до настоящего времени не сформировано общепринятое представление о кластерах больных хронической сердечной

недостаточностью и не разработаны универсальные клинико-лабораторные модели каждого из них.

В качестве перспективного направления по изучению особенностей патогенеза, клинического течения и прогноза пациентов с разными фенотипами хронической сердечной недостаточности используется биопрофилирование – определение целого ряда биомаркеров, отражающих активацию различных нейрогуморальных систем или являющихся медиаторами воспаления, фиброза, пролиферации. А то же время тонкие молекулярные механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования полиорганной дисфункции в рамках кардиоорганных синдромов, до конца не изучены.

Расширение представлений о патогенезе полиорганной дисфункции и выделение фенотипов пациентов, отличающихся спектром кардиоорганных синдромов, представленное в диссертационной работе Драгомирецкой Н.А., соответствует современным принципам персонифицированной кардиологии и может рассматриваться как один из шагов оптимизации диагностических алгоритмов и оценки прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью и полиорганной дисфункцией.

Все это позволяет заключить, что диссертационная работа Драгомирецкой Н.А., поставившая своей целью изучить клинико-патогенетические фенотипы полиорганной дисфункции у больных с ХСН, особенности их формирования и предикторную значимость, является крайне актуальным исследованием, важным как с теоретической, так и с практической точек зрения. Избранные автором пути решения поставленных вопросов характеризуются несомненной новизной и высоким методическим уровнем.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Драгомирецкой Н.А. определяется достаточным объемом первичного материала и длительным периодом проспективного наблюдения. Автором проделана работа по обследованию 566 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, подтвержденной лабораторно-инструментальными методами, результаты 369 из которых вошли в дальнейших исследование, и 36 здоровых добровольцев. Дизайн исследования

тщательно разработан и соответствует цели и задачам диссертации. Набор пациентов проводился строго в соответствии с критериями включения и невключения в исследование.

Всем пациентам проводилось обследование с использованием высоко современных и технологичных методов, включая ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, исследование параметров микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии, определение лабораторных показателей, включающих параметры общего анализа крови, маркеры почечной и печеночной дисфункции, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, а также новых маркеро-кандидатов: галектина-3, гаптоглобина, гепсидина, копептина, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) методом иммуноферментного анализа у репрезентативной части выборки. Проспективный этап исследования продолжался 36 месяцев и включал динамическое наблюдение и оценку исходов 223 пациентов. Методы статистической обработки данных соответствуют поставленным целям и задачам и объему выборок пациентов. Таким образом, обоснованность результатов, выводов и практических рекомендаций проведенного исследования не вызывает сомнений.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

В своей диссертационной работе Драгомирецкая Н.А. на выборке из 369 пациентов применяет общепринятую классификацию хронической сердечной недостаточностью с выделением сопоставимых по числу пациентов фенотипических групп с сохраненной, умеренно сниженной и низкой фракцией выброса левого желудочка лишь для представления клинической характеристики пациентов. В дальнейшем автор использует разделение на группы в зависимости от наличия кардиоорганных синдромов – кардиопульмонального (151 пациент), кардиоренального (242 пациента), сердечно-печеночного (160 пациентов) и кардиогепаторенального (144 пациента), проводя сравнения уровней биомаркеров и показателей микроциркуляции внутри выделенных подгрупп. Выборки пациентов репрезентативны, а их объем является адекватным поставленным задачам. Результаты диссертационной работы научно обоснованы и согласуются с данными мировой литературы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием современных статистических методов. Первичная документация (протоколы

исследований, электронные базы данных) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

В настоящем исследовании впервые изучены особенности патогенеза полиорганной дисфункции у пациентов хронической сердечной недостаточностью, а именно проведена оценка патогенетического значения маркеров миокардиального стресса, воспаления и фиброза. Несмотря на наличие теоретических предпосылок, изученные автором биомаркеры, за исключением натрийуретического пептида, не продемонстрировали своего вклада в развитие кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдрома. Также их прогностическое значение представляется весьма сомнительным, на основании чего автор делает заключение о нецелесообразности рутинного определения других биомаркеров, как дополнительных методов диагностики полиорганных нарушений и оценки прогноза.

Особый интерес представляют результаты регрессионного анализа, на основании которых диссертантом предлагается математическая модель оценки риска неблагоприятного исхода. В уравнение логистической регрессии вошли переменные, которые легко оценить без использования специальных дополнительных методов диагностики – наличие перенесенного инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий, анемия и внебольничная пневмония, диагностированные на момент включения пациента в исследование, а также уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, обязательного к определению у всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Также важным является тот факт, что в предложенной шкале, как и в валидизированных калькуляторах PREDICT-HF и BCN-Bio-HF, уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида представляет собой непрерывную, а не дихотомическую переменную. Способность же изменения концентрации натрийуретического пептида в сторону уменьшения на фоне терапии или увеличения на фоне декомпенсации течения сердечной недостаточности создает предпосылки для использования предложенной шкалы с целью динамической оценки степени риска неблагоприятного прогноза у пациентов.

В диссертации Драгомирецкой Н.А. впервые сформированы клинко-патогенетические фенотипы пациентов с ХСН, основывающиеся на наличии у пациентов кардиоорганных синдромов – кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального.

Вызывает несомненный интерес, что использование алгоритмов машинного обучения позволяет проводить автоматическую кластеризацию новых пациентов, вносимых в созданную автором базу данных, с возможностью оценки индивидуального риска неблагоприятного прогноза.

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

Полученные Драгомирецкой Н.А. клинические данные представляют несомненный интерес как для науки, так и для клинической практики, так как расширяют представления о патогенетической роли и предикторной значимости полиорганной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Полученные данные могут быть использованы как основа для фундаментальных исследований патогенеза кардиоорганных синдромов и поиска новых подходов к их диагностике и терапии.

Важным научным и практическим аспектом проведенного исследования является формирование концепции кардиогепаторнального синдрома с обоснованием патогенетических основ его развития и прогрессирования, разработке диагностического алгоритма, основанного на расчете индекса MELD-XI. Значения индекса MELD-XI  $>11,4$  балла целесообразно рассматривать не только как диагностический критерий кардиогепаторнального синдрома, но и как дополнительный фактор риска неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

В проведенном исследовании показано, что кардиоорганные синдромы (кардиопульмональный, кардиоренальный, сердечно-печеночный, кардиогепаторенальный), часто встречающиеся у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью, негативно сказываются как на клиническом течении, так и на исходах заболевания. В связи с чем рекомендация автора указывать наличие признаков полиорганной дисфункции, обусловленной кардиоорганными синдромами, при формулировке клинического диагноза больным с хронической сердечной недостаточностью, несомненно, имеет большую практическую значимость.

В разделе, посвященном поиску предикторов неблагоприятного прогноза, несмотря на то, что период наблюдения за большинством пациентов пришелся на 2020-2022 гг., представлены важные для науки и практики данные: продемонстрировано, что негативное влияние некоторых ранее известных факторов неблагоприятного прогноза, таких как, ишемическая природа

хронической сердечной недостаточности, наличие анемии и фибрилляции предсердий, проявилось и в «эпоху COVID-19». С учетом преобладания некардиальных смертей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, установленные автором факторы риска неблагоприятного прогноза могут рассматриваться как, в значительной степени, универсальные.

Предложенная Драгомирецкой Н.А. модель оценки риска неблагоприятного прогноза, обозначенная как ПИФА-N, которая включает такие показатели как внебольничная пневмония на момент включения в исследование, перенесенный инфаркт миокарда, наличие фибрилляции предсердий и анемии, а также концентрация N-концевого предшественника натрийуретического пептида, является простым, доступным и весьма точным методом оценки риска неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности, который может широко использоваться при работе с кардиологическими пациентами на госпитальном и амбулаторном этапе наблюдения.

Практические рекомендации, сформулированные в работе Драгомирецкой Н.А., могут применяться в кардиологической практике. Полученные результаты внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов, ординаторов и аспирантов. Предложенные диагностические алгоритмы, в том числе метод диагностики кардиогепаторенального синдрома и модель оценки риска неблагоприятного прогноза у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, используются в лечебном процессе в терапевтическом отделении Клиники факультетской терапии №2 УКБ №4.

Диссертационная работа Драгомирецкой Н.А. имеет важное народнохозяйственное значение, которое заключается в разработке подходов к диагностике полиорганной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также уточнению прогноза у пациентов с кардиальными и некардиальными коморбидными заболеваниями.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертационной работы полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, том числе научных статей, отражающих основные результаты диссертации, в изданиях их Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 13 статей, из них в журналах, включенных в международные базы: Scopus и Web of Science – 11 статей, обзорная статья – 1. Тезисов в сборниках Российских и международных конференций – 30, из них зарубежных – 4. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

### **Краткая характеристика структуры и оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Драгомирецкой Н.А. написана по традиционному плану и включает 9 глав: обзор литературы, клиническая характеристика пациентов и методы исследования, шесть глав собственных наблюдений, обсуждение полученных результатов, а также выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 399 источников, из них 96 отечественных и 303 зарубежных, и 1 приложение, представляющее собой описание внешней валидации предложенной автором прогностической модели на независимой популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Диссертация изложена на 354 страницах машинописного текста, содержит 70 таблиц, иллюстрирована 57 рисунками.

Во введении представлены актуальность темы исследования, его цели и задачи, положения, выносимые на защиту, подробно описаны научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы автор проводит тщательный анализ современных отечественных и зарубежных источников, посвященных вопросам патогенеза хронической сердечной недостаточности, с акцентом на главенствующую в настоящее время нейрогуморальную и воспалительную теорию. Анализируется диагностическая и прогностическая роль N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, растворимого рецептора интерлейкин-подобного белка (sST2), гаптоглобина, гепсидина, галектина-3, копептина и проводится критический анализ ранее предложенных мультимаркерных моделей оценки прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Помимо оригинальных исследований, автор систематизирует данные о патогенезе полиорганных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, приводит классификационные и диагностические характеристики кардиопульмонального, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов.

В главе «Материал и методы» представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. Подробно описан объем лабораторных и инструментальных методов диагностики, включающих наряду с рутинными методиками, регламентированными клиническими рекомендациями, проведение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки периферического кровотока, ультразвуковое исследование печени по модифицированному протоколу VExUS (Venous Excess UltraSound) для оценки выраженности венозного застоя в печени, а также определение рентгенологической плотности печени методом рентгеновской компьютерной томографии. Перечислены критерии включения и невключения в исследование и ограничения исследования.

В главе «Клиническая характеристика пациентов» подробно описаны этиологические факторы, кардиальные и некардиальные коморбидные заболевания у обследованных пациентов и получаемая ими медикаментозная терапия. Автор подчеркивает высокую частоту встречаемости кардиоорганных синдромов и проводит тщательный анализ клинικο-лабораторных ассоциаций у больных хронической сердечной недостаточностью и кардиоорганными синдромами, доказывая необходимость выделения кардиогепаторенального синдрома, как особой формы сложных кардиоорганных взаимодействий.

Глава «Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы» посвящена особенностям нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью, в том числе при различных кардиоорганных синдромах.

В главе «Состояние сосудистого микроциркуляторного кровотока» описаны основные нарушения тканевого кровообращения как в условиях разной степени нарушений внутрисердечной гемодинамики, так при наличии кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдромов.

Глава «Биохимические маркеры миокардиального стресса, воспаления и фиброза» содержит подробное описание особенностей профилей изучаемых биомаркеров у пациентов при разной степени систолической дисфункции, а у пациентов с разными проявлениями кардиоорганных синдромов.

В главе «Выживаемость у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической и полиорганной

дисфункции. Предикторы неблагоприятного прогноза» приводится последовательное описание проспективной части исследования, дается сравнительная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов, достигших и не достигших конечной точки, и выстраивается модель оценки риска неблагоприятного прогноза.

В главе «Кластеры больных хронической сердечной недостаточностью» приводятся результаты кластерного анализа, позволяющие выделить 3 фенотипические группы больных, отличающиеся клиническими характеристиками, наличием кардиоорганных синдромов и результатами отдаленного прогноза.

Глава «Обсуждение» представляет детальный анализ результатов исследования. Автор делает акцент на важности диагностики полиорганной дисфункции и выделении групп высокого риска неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопоставляет собственные данные с результатами ранее проведенных отечественных и зарубежных авторов.

В заключении автор обобщает полученные результаты исследования, подчеркивая ассоциацию полиорганных нарушений с утяжелением клинической симптоматики и повышением смертности пациентов и необходимость оценки индивидуального риска пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Выводы логично следуют из результатов исследования и полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Практические рекомендации также соответствуют результатам работы и позволяют оптимизировать подходы к ведению коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат написан в традиционном стиле. Его структура и содержание дают полное представление о методологии проведенного исследования, его основных результатах, выводах и практических рекомендациях.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями ГОСТ Р7.0.11-2011. Работа написана хорошим понятным языком. Большое количество таблиц и рисунков дополняют текст и облегчают его восприятие.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Н.А.Драгомирецкой нет, однако в процессе изучения работы возникли следующие вопросы:

1. Среди включенных в исследование пациентов была значительная часть больных с отчетливыми метаболическими расстройствами (27% имели сахарный диабет; значительная часть имела ИМТ $>30$  кг/м<sup>2</sup>), однако нигде в работе метаболические расстройства, как важный и самостоятельный фенотипический критерий, и фактор риска, не учитывались. Не могло ли это повлиять на точность и полноценность формирования клинических синдромов и кластерных фенотипов, а также на финальные прогностические выводы работы? Особенно в подгруппе больных с СНсФВ.

2. Справедливо выделяя важную роль низкоинтенсивного микрососудистого «метаболического» воспаления в патогенезе СН, нигде в анализе и прогнозе не учитывалась величина общепринятых валидных для воспаления показателей - СРБ, ИЛ6 ФНО. Насколько исследованные в работе показатели дополнительных маркеров воспаления и фиброза, такие как ST2, гаптоглобин, галектин-3, гепсидин, копептин могли «заменить» классические, валидные показатели в кластерно-фенотипических моделях и прогностических формулах, полученных в работе? Могло ли отсутствие в анализе показателей воспаления повлиять на точность формирования клинических синдромов и фенотипических кластеров?

Однако эти вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не снижают научно-практической ценности работы.

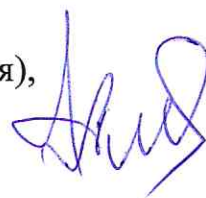
### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Таким образом, диссертационная работа Драгомирецкой Натальи Александровны на тему: «Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности: роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в формировании клинко-патогенетических фенотипов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно отнести к важным достижениям в

области кардиологии, способствующих решению крупной научной проблемы, имеющей практическую значимость для специальности кардиология и важное народнохозяйственное значение – оптимизация ведения коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Драгомирецкая Наталья Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.20.Кардиология.

Официальный оппонент

главный научный сотрудник отдела  
амбулаторных лечебно-диагностических  
технологий НИИ КК им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова»  
Минздрава России, д.м.н. (3.1.20. Кардиология),  
доктор медицинских наук, профессор



Ф.Т. Агеев

Подпись доктора медицинских наук, профессора Агеева Ф.Т.  
«заверяю»:

Ученый секретарь НИИ КК им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Ю.В. Жернакова

**Адрес учреждения:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А. E-mail: info@cardioweb.ru, тел. 8(495) 414-60-31.

« 22 » 08 2025 г.