

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор Крихели Нателла Ильинична



2025г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Драгомирецкой Натальи Александровны на тему: «Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности: роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в формировании клинко-патогенетических фенотипов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении пациентов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается значимой социально-экономической проблемой современного здравоохранения. Известно, что полиорганная дисфункция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, рассматриваемая в рамках кардиореспираторного, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов, значительно влияет на тяжесть клинического течения и прогноз пациентов.

При этом вопросы дисбаланса нейрогуморальных систем, а также микроциркуляторных нарушений в формировании сочетанных кардиоорганных синдромов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью изучены

недостаточно. До настоящего времени не изучены механизмы формирования и не разработаны диагностические критерии кардиогепаторенального синдрома – сочетанной печечно-почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Одной из наиболее значимых проблем современной кардиологии является преодоление имеющейся разнородности пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Применение фенотипического подхода, который на основании использования современных методов статистической обработки данных позволяет формировать более гомогенные популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами кардиоорганных синдромов, развивая стратегию персонализированного подхода к диагностике и терапии кардиологических пациентов.

В свете изложенного актуальность диссертационной работы Н.А. Драгомирецкой, направленная на всестороннее изучение кардиоорганных синдромов – кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печечного и кардиогепаторенального, у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Драгомирецкой Натальи Александровны на тему: «Полиорганный дисфункциональный синдром при хронической сердечной недостаточности: роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в формировании клинко-патогенетических фенотипов» по специальности 3.1.20. Кардиология соответствует стратегии Приоритетного Национального Проекта «Здравоохранение» (в т.ч. с федеральным проектом «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»), основной задачей которого является сохранение и продление жизни пациентов с заболеваниями системы кровообращения.

В связи с крайне негативной тенденцией к «омоложению» в популяции этиологических факторов ХСН – артериальной гипертензии, ожирения,

фибрилляции предсердий, наблюдается увеличение бремени сердечной недостаточности у более молодых пациентов, в т.ч. трудоспособного возраста. Автором диссертации продемонстрировано, что развитие кардиоорганных синдромов в значительной степени утяжеляет течение заболевания и ухудшает прогноз. Автором разработана математическая модель оценки вероятности неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которая учитывает наличие кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний и кардиоорганных синдромов, таких как перенесенный инфаркт миокарда и любая форма фибрилляции предсердий в анамнезе, а также наличие внебольничной застойной пневмонии и анемии на момент госпитализации, что дает возможность выделить категорию пациентов высокого риска неблагоприятного исхода, которые нуждаются в более тщательном мониторинге и активном лечении, включающем терапию коморбидных заболеваний.

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

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационном исследовании впервые оценена частота кардиоорганных синдромов в когорте госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью. Автор отдельно проанализировал факторы риска и особенности формирования кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдромов у пациентов хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции. Частота кардиоренального синдрома была сопоставимой в группах пациентов с разным уровнем фракции выброса левого желудочка (62-71%), тогда как кардиопульмональный и сердечно-печеночный синдромы у пациентов с умеренно-сниженной и низкой фракцией выброса наблюдались в 2 раза чаще, чем при сохраненной фракции выброса. Почти у 40% пациентов отмечено сочетание кардиоренального сердечно-печеночного синдрома, что позволило авторам

говорить о развитии более масштабного проявления кардиоорганных взаимодействий при кардиогепаторенальном синдроме.

В качестве диагностического критерия кардиогепаторенального синдрома авторами впервые предложено использование индекса MELD-XI (Model for End-Stage Liver Disease eXcluding INR – модель конечных стадий заболеваний печени, исключая МНО), ранее рассматриваемого лишь в качестве индекса печеночного фиброза. В работе впервые рассчитаны пороговые значения индекса MELD-XI и показана значимость данного индекса в оценке риска неблагоприятного прогноза в отечественной популяции госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

В работе впервые проведено исследование состояния гемодинамики в микроциркуляторном русле у пациентов с кардиоорганными синдромами и выявлены общие закономерности в виде увеличения коэффициента шунтирования со снижением эффективности тканевого кровотока.

Автором проведена комплексная оценка влияния ряда клинико-анамнестических и биохимических факторов на риск развития летального исхода у больных с хронической сердечной недостаточностью. На основании рутинных клинико-функциональных характеристик разработана шкала оценки риска неблагоприятного прогноза пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, которая учитывает перенесенный инфаркт миокарда, наличие любой формы фибрилляции предсердий, а также анемии и застойной внебольничной пневмонии на момент госпитализации и уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

При помощи алгоритма машинного обучения проведено фенотипирование пациентов с хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса левого желудочка. Выделение автором фенотипа «тяжелой ХСН с полиорганной дисфункцией», пациенты которого отличались не только выраженными клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности и высокой распространенностью кардиоорганных синдромов, но и высоким риском неблагоприятного прогноза, безусловно, имеет важное научное

и практическое значение.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в настоящем исследовании данные представляют большой интерес для развития представлений об эволюции клинического течения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности как терминального этапа сердечно-сосудистого континуума. Результаты исследования могут быть использованы в качестве основы как для фундаментальных работ, направленных на изучение патогенеза полиорганной дисфункции, так и в прикладных исследованиях, направленных на усовершенствование диагностики кардиоорганных синдромов у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, и на выделение среди них групп повышенного риска неблагоприятных исходов с целью более тщательного мониторинга и оптимизации подходов к терапии.

Большую теоретическую значимость имеют результаты анализа вклада целого ряда нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных нарушений в развитие кардиореспираторного, кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдромов. Автором сформулирована концепция кардиогепаторенального синдрома, в которой подчеркивается, что сочетанная дисфункция печени и почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью не является случайным совпадением, а имеет универсальные патогенетические механизмы, обусловленные дисбалансом нейрогуморальных систем и изменений провоспалительного статуса, которые сопровождаются редификацией микроциркуляторного русла, что приводит к сходным структурно-функциональным изменениям периферических органов.

Несомненный интерес для практического здравоохранения представляют изученные в данной работе факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, на основании которых автором была разработана проспективная модель. Входящие в нее параметры, а именно перенесенный инфаркт миокарда и любые формы фибрилляции предсердий в

анамнезе, наличие анемии и внебольничной пневмонии, а также уровень NT-proBNP являются легко определяемыми характеристиками, не требующими дополнительных финансовых и трудовых затрат.

Что особенно важно, в диссертационной работе Н.А. Драгомирецкой предложена модель ПИФА-N, которая по специфичности (77,3%) и чувствительности (77,1%) не уступает наиболее часто используемым шкалам (Сиэтлской и Барселонской моделям сердечной недостаточности, шкалам MAGGIC-HF и PREDICT-HF), однако содержит меньшее количество переменных и более удобна в использовании без потери диагностической точности.

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии №2 при обучении студентов, ординаторов и аспирантов, а также в лечебном процессе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в создании концепции исследования, поиске и оценке литературных источников по проблеме исследования, разработке его дизайна, сборе материала и его обработке. Автором лично проведен набор пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сформирована база данных, включающая результаты их первичного обследования и динамического наблюдения. Непосредственно автором выполнен статистический анализ данных, включая создание математических моделей для оценки вероятности развития кардиоорганных синдромов и риска неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. На основании полученных данных исследования автором были подготовлены публикации, содержащие основные положения и результаты исследования.

В качестве кардиолога Драгомирецкая Н.А. принимала активное участие в ведении коморбидных пациентов, страдающих с хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения Университетской клинической больницы №4, проводила консультации амбулаторных и стационарных пациентов в условиях консультативно-диагностического отделения и хирургических отделений Университетской клинической больницы №4, участвовала в экспертном анализе медицинской документации, написании экспертных заключений.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Основные положения диссертации Драгомирецкой Н.А. могут быть использованы как в работе стационаров и отделений кардиологического профиля, занимающихся стационарным лечением коморбидных пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, так и в учреждениях амбулаторного звена, осуществляющих лечение подобных пациентов после выписки из стационара в рамках преемственности оказания медицинской помощи. Отнесение пациента в группу высокого риска неблагоприятного прогноза по данным модели ПИФА-N должно рассматриваться врачами амбулаторного и стационарного как критерий максимальной оптимизации медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности, а также индикатор необходимости коррекции обратимых нарушений, в том числе анемических состояний. Благодаря наличию в формуле оценки прогноза величины NT-proBNP, которая (в отличие от анамнестических данных о перенесенном инфаркте миокарда или фибрилляции предсердий) может меняться на фоне проводимой терапии, предложенная автором модель, не оценивает риски неблагоприятного исхода как некую константу, а нацелена на мониторинг натрийуретических пептидов на стационарном и амбулаторном этапах лечения для динамической оценки прогноза пациентов.

Печатные работы автора

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, том числе 12 научных статей, отражающих основные результаты диссертации, в журналах включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, из них 11 статей в журналах, включенных в международные базы Scopus и Web of Science, 4 иные публикации, а также 30 тезисов в сборниках материалов российских и зарубежных научных конференций. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Драгомирецкой Н.А. является законченным научно-практическим трудом. Полученные данные систематизированы и оформлены в классическом стиле и представлены на 354 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики исследуемых пациентов, методов исследования, шести глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Завершают текст диссертации список литературы, содержащий 399 источников, из них 96 – отечественных и 303 – зарубежных, и 1 приложение. Текст диссертации иллюстрирован 70 таблицами, 57 рисунками, что обеспечивает наглядность представляемого материала.

В главе 1 представлен обзор современных отечественных и зарубежных публикаций по проблемам кардиоорганных синдромов в рамках полиорганной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Также изложен анализ имеющихся данных по вопросам биопрофилирования и фенотипирования пациентов, отмечено отсутствие универсальных алгоритмов оценки прогноза у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью в целом, и имеющих клинико-лабораторные проявления кардиоорганных синдромов. Литературный обзор объемный, освещает все аспекты исследуемой проблемы необходимые для формулировки актуальности, целей и

образования для обучения студентов медицинских вузов, ординаторов и аспирантов и в программах дополнительного профессионального образования по специальности 3.1.20. Кардиология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Драгомирецкой Натальи Александровны на тему: «Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности: роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в формировании клинико-патогенетических фенотипов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является оригинальной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых может способствовать решению крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение, а именно разработке подходов к диагностике полиорганной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также уточнению прогноза у пациентов с кардиальными и некардиальными коморбидными патологиями.

По своей актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости для кардиологии, достоверности полученных результатов, а также объему и диагностическому уровню проведенного исследования, диссертационная работа 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 ученой степени доктора медицинских по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Драгомирецкой Н.А. на тему «Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности: роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в формировании клинико-патогенетических фенотипов» заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России «23» января 2025 г., протокол № 5.

Доктор медицинских наук (3.1.20.), профессор,
заведующий кафедрой госпитальной терапии №1,
ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Минздрава России  Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

127473, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4;
тел. +7 (495) 609-67-00; e-mail: info@rosunimed.ru