

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом возраст-ассоциированных заболеваний Университетской клиники Медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Орловой Яны Артуровны 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**

Хроническая сердечная недостаточность представляет собой закономерный финал сердечно-сосудистого континуума и вносит весомый вклад в структуру сердечно-сосудистой и общей смертности в большинстве развитых стран и в Российской Федерации. По прогнозам исследователей в ближайшие годы ожидается рост числа больных с хронической сердечной недостаточностью за счет общего старения населения и увеличения бремени сердечно-сосудистых заболеваний, а также за счет увеличения числа молодых пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Исследования последних лет расширили представления о патогенетических механизмах развития и прогрессирования сердечной недостаточности, включающих дисбаланс нейрогуморальных систем, активацию низкоинтенсивного метаболического воспаления, микроциркуляторную дисфункцию и ряд других процессов, происходящих в организме. Однако нейрогормональные предикторы прогрессирования

сердечной недостаточности, ассоциированные с развитием полиорганной недостаточности, до конца не определены.

Особо пристальное внимание уделяется изучению роли воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронической сердечной недостаточности при различной выраженности систолической дисфункции левого желудочка.

Изучение особенностей формирования полиорганной дисфункции представляет собой актуальную проблему современной кардиологии, а разработка фенотип-ориентированного подхода может облегчить выявление ведущих патогенетических механизмов и спрогнозировать точки приложения персонифицированных терапевтических воздействий. Непосредственным методом реализации такого подхода является кластерный анализ, позволяющий выделить обособленные подгруппы пациентов с хронической сердечной недостаточностью на основе различных клинико-функциональных и лабораторно-инструментальных характеристик. До настоящего времени продолжается фаза накопления фактического материала, который должен сформировать теоретическую базу для разработки персонифицированных методов лечения пациентов, относящихся к различным кластерам.

Таким образом, диссертационная работа Драгомирецкой Н.А., посвященная изучению патогенетических особенностей формирования полиорганной дисфункции у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, представляется актуальной.

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

Диссертационное исследование Драгомирецкой Н.А. выполнено на достаточном объеме клинического материала. Автором обследовано 566 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, из которых 369 вошли в окончательный анализ. Пациентам наряду с общеклиническим исследованием, включающим современные и высокотехнологичные методы,



проведена дополнительно лазерной доплеровской флоуметрии для исследования параметров микроциркуляции, определение лабораторных показателей галектина-3, гаптоглобина, гепсидина, копептина, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) методом иммуноферментного анализа у репрезентативной части выборки. Для диагностики кардиогепаторенального синдрома автором был использован индекс MELD-XI, формула расчета которого содержит концентрации общего билирубина и креатинина – маркеров кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов. Проспективный этап исследования и динамического наблюдения за пациентами составил  $36 \pm 3$  месяца. При анализе полученных данных использовались оптимальные методы статистической обработки. Таким образом, результаты, выводы и практические рекомендации исследования, проведенного Драгомирецкой Н.А., несомненно, являются обоснованными.

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

Достоверность полученных результатов подтверждается представленным автором достаточным объемом клинического материала, обработка которого проводилась с использованием современных и адекватных методов статистического анализа, в том числе с использованием методик машинного обучения, включающие многофакторный регрессионный и кластерный анализ.

Выборка из 369 пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, изученная автором, была представлена 151 пациентом с сохраненной фракцией выброса, 114 – с умеренно сниженной и 104 – с низкой фракцией выброса левого желудочка, из которых кардиопульмональный синдром диагностирован у 41%, кардиоренальный – у 65,6%, сердечно-печеночный – у 43,4%, кардиогепаторенальный – у 39%. Достаточный объем выборок и их репрезентативность делают их адекватными поставленным задачам.

В настоящем исследовании впервые описана частота встречаемости различных форм кардиоорганных синдромов у госпитализированных пациентов с разной степенью систолической дисфункции, а также проведена попытка оценки клинических и лабораторно-инструментальных факторов, предрасполагающих к развитию полиорганной дисфункции в рамках кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдромов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

По результатам исследования получены новые данные, расширяющие представления о влиянии различных биологически активных молекул на функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными проявлениями кардиоорганных взаимодействий. В частности, повышение концентраций Т-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида наблюдалось не только у пациентов с более выраженным снижением сократительной способности миокарда, но и при любых формах кардиоорганных синдромов, в то время как концентрации большинства других биомаркеров не зависели от наличия кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдромов. На основании выявленных общих функциональных нарушений печени и почек, наблюдаемых у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, автором разработана концепция кардиогепаторенального синдрома и предложен метод его диагностики. Развитие научной гипотезы о становлении и прогрессировании полиорганной дисфункции расширяет представления об эволюции клинического течения сердечной недостаточности как терминального этапа сердечно-сосудистого континуума.

Впервые на основании анализа клинических и нейрогуморальных факторов развития кардио-респираторного, кардиоренального и сердечно-печеночного синдромов сформированы клинико-патогенетические фенотипы хронической сердечной недостаточности и разработаны алгоритмы оценки риска неблагоприятного прогноза пациентов в различных кластерах.



Драгомирецкой Н.А. предложена новая оригинальная шкала оценки риска неблагоприятного прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью, разработанная на основании анализа рутинных клинико-функциональных и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов.

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

Представленная работа имеет существенное значение для науки и клинической практики. Полученные в исследовании Драгомирецкой Н.А. расширяют современные представления о патогенезе полиорганных нарушений при хронической сердечной недостаточности.

Крайне важным является тезис о параллельном поражении различных органов, в частности, печени и почек, обусловленном общими механизмами нейрогуморального дисбаланса и микроциркуляторными нарушениями. Эти параллельно протекающие процессы в рамках оси «сердце-печень-почки» приводят к формированию морфо-функциональных расстройств и почечно-печеночной дисфункции, обозначенной автором как кардиогепаторенальный синдром.

Принципиально, что негативное влияние на клиническое течение и прогноз пациентов оказывали любые формы кардиоорганных взаимодействий. Однако особенная роль в качестве фактора риска отведено внебольничной пневмонии, диагностированной на момент включения в исследование, которая увеличивала риск неблагоприятного прогноза более чем в 2 раза, особенно у пациентов пожилого возраста с низкой фракцией выброса левого желудочка. При этом неблагоприятное влияние пневмонии на прогноз пациентов сохранялось в течение всех трех лет наблюдения. Наряду с внебольничной пневмонией основными факторами риска неблагоприятного прогноза явились перенесенный инфаркт миокарда, наличие анемии и фибрилляции предсердий. Данные факторы, наряду с уровнем N-концевого предшественника натрийуретического пептида, вошли в модель оценки риска неблагоприятного прогноза. Предложенная модель,

несмотря на простоту ее использования, характеризующаяся высокой специфичностью (77%), чувствительностью (77%) и диагностической эффективностью (77%).

Значимым результатом работы являются предложенные автором фенотипы, выделенные среди пациентов по всему спектру фракции выброса левого желудочка, на основании методов кластерного анализа. Среди предложенных фенотипических групп: «ишемической», «кардиоренальной» и «тяжелой ХСН с полиорганной дисфункцией» именно последняя отличается более выраженными структурно-функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, множественными признаками полиорганной дисфункцией, высокими уровнями биомаркеров и неблагоприятным прогнозом.

Народнохозяйственное значение данной работы заключается в оптимизации подходов к ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью на всех уровнях оказания специализированной медицинской помощи.

Результаты работы Драгомирецкой Н.А. могут быть использованы в работе кардиологических и терапевтических отделений стационаров и кардиологов амбулаторного звена, оказывающих помощь коморбидным пациентам, страдающим хронической сердечной недостаточностью.

На данный момент данные, полученные Драгомирецкой Н.А. используются в учебном процессе 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 по направлению подготовки Лечебное дело, ординаторов по специальностям Терапия и Кардиология и аспирантов по специальности Кардиология. Практические рекомендации внедрены в лечебный процесс в Клинике факультетской терапии №2 УКБ №4.



### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенной диссертационной работы, ее научные положения соответствуют области исследования специальности – пунктам 4 [заболевания миокарда, перикарда и эндокарда] и 13 [современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией].

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

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, том числе 12 научных статей, отражающих основные результаты диссертации, в изданиях их Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки, из них 11 в журналах, включенных в международные базы: Scopus и Web of Science, 1 обзорная статья, 30 тезисов в сборниках Российских и международных конференций, в т.ч. 4 зарубежных. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

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

Диссертационная работа Драгомирецкой Н.А. написана в классическом стиле. Работа состоит из введения, 9 глав, включающих обзор литературы по проблеме, характеристику материала и методов исследования, 6 глав собственных результатов, обсуждение полученных данных и представляющую логическое обоснование следующих за ней выводов и практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и 1 с описанием внешней валидации прогностической модели на независимой популяции пациентов. Список литературы включает 399 источников, из них 96 отечественных и 303 зарубежных.

Материалы диссертации изложены на 354 страницах машинописного текста, наглядно иллюстрирована 70 таблицами и 57 рисунками.

Во **введении** автором обоснованы актуальность темы исследования, четко сформулированы его цели и задачи, положения, выносимые на защиту, подробно описаны научная новизна и практическая значимость работы,

личный вклад автора.

В **обзоре литературы** проводятся современные данные об эпидемиологии хронической сердечной недостаточности, эволюция представлений о ее патогенезе. Большое внимание уделяется современным биомаркерам, имеющим как диагностическое, так и прогностическое значение, а также многомаркерным прогностическим моделям. Подчеркивается недостаточность имеющихся теоретических данных о патогенезе и прогностической роли кардиоорганных синдромов.

В главе **Материал и методы** представлена подробная клиническая характеристика пациентов и лабораторные и инструментальные методы обследования, детально и тщательно описан дизайн исследования и диагностические критерии выявляемых у пациентов кардиоорганных синдромов — кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального. Исследование проводилось на базе кардиологического и терапевтического отделений УКБ №4 Сеченовского Университета. Включение пациентов в исследование было ограничено сроками с ноября 2017 г. по декабрь 2020 г., динамическое наблюдение осуществлялось в течение  $36 \pm 3$  месяцев. В качестве конечной точки рассматривалась общая смертность. Автором были использованы современные методы статистики, в том числе регрессионный и кластерный анализ с использованием программ STATISTICA 12.0 и SPSS-16.

В главе **Клиническая характеристика пациентов** изложены данные, позволяющие составить полную картину об этиологии, клинических проявлениях, тяжести клинического течения, частоте выявления коморбидной патологии и получаемой пациентами терапии. Особого внимания заслуживают данные о частоте выявления различных кардиоорганных синдромов, аргументы в пользу необходимости выделения кардиогепаторенального синдрома и его диагностические критерии.

Глава **Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы** включает сравнительные данные эхокардиографических характеристик у



пациентов хронической сердечной недостаточностью с разным уровнем фракции выброса левого желудочка и их изменения при наличии кардиоорганных синдромов.

В главе **Состояние сосудистого микроциркуляторного кровотока** описан феномен «обкрадывания» капилляров как один из механизмов формирования кардиоорганных синдромов у больных хронической сердечной недостаточностью.

В главе **Биохимические маркеры миокардиального стресса, воспаления и фиброза** приводятся данные об уровне изучаемых биомаркеров (N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, галектина-3, гаптоглобина, гепсидина, копептина, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2) и их сравнительный анализ их концентраций у пациентов с различными кардиоорганными синдромами и без них.

В главе **Выживаемость у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической и полиорганной дисфункции. Предикторы неблагоприятного прогноза** дается развернутая характеристика проспективной части исследования, приводятся данные об общей и сердечно-сосудистой смертности пациентов с разной степенью систолической дисфункции, оценивается влияние имеющихся кардиоорганных синдромов на прогноз пациентов. По результатам одно- и многофакторного регрессионного анализа автором предложена модель оценки риска неблагоприятного прогноза. Показательно, что аргументами в данной модели выступают простые и легко верифицируемые состояния, для диагностики которых не требуется специальных дорогостоящих методов обследования, а диагностика всех факторов неблагоприятного прогноза может быть осуществлена на основании методов обследования, входящих в стандарты оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью и предусмотренных действующими клиническими рекомендациями.

В главе **Кластеры больных хронической сердечной недостаточностью** наглядно представлены результаты кластерного анализа, полученные при помощи алгоритма машинного обучения. На основании имеющихся у пациентов с ХСН кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных характеристик выделено 3 фенотипа пациентов с хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса левого желудочка: ишемический (27,4%), кардиоренальный (38,5%) и фенотип тяжелой ХСН с полиорганной дисфункцией (34,1%), отличающийся максимально неблагоприятным прогнозом.

В главе **Обсуждение** выполнены обобщение и систематизация результатов, полученных в проведенном исследовании. Проводится детальное сопоставление собственных результатов с данными литературы.

Сформулированные автором выводы логично вытекают из полученных в работе результатов, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, научно обоснованы. Практические рекомендации могут быть использованы в кардиологической практике при ведении коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

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

Автореферат написан в классическом стиле, его структура и оформление соответствуют требованиям ГОСТ Р7.0.11-2011. Содержание автореферата полностью раскрывает основные научные положения диссертационного исследования, соответствует выводам и практическим рекомендациям, изложенным в диссертации.

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

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями, предъявляемым ВАК РФ. Все главы написаны грамотным научным языком. Изложение материала последовательно и логично. Таблицы и рисунки дополняют и иллюстрируют текст. Имеют место небольшие недочеты в



оформлении таблиц. Например, таблица 4 на стр. 81 и таблица 9 на стр. 108. В них приведены попарные сравнения между группами без данных о сравнении трех независимых групп. При этом в разделе Материалы и методы заявлены статистические методы для такого анализа. Нет необходимости в тексте диссертации в разделе Результаты приводить шкалу коморбидности Charlson. Достаточно ссылки или, при необходимости, возможно представить шкалу в Приложении.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертационной работе материалам нет.

### **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 важную практическую значимость для специальности кардиология, а также важное народнохозяйственное значение – разработке оптимальных подходов к диагностике кардиоорганных синдромов и новых способов оценки индивидуального риска у 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

доктор медицинских наук  
(3.1.20. Кардиология), профессор,  
заведующий отделом возраст-ассоциированных  
заболеваний Университетской клиники  
Медицинского  
научно-образовательного института (МНОИ)  
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В.Ломоносова»,  
ученый секретарь Университетской клиники МНОИ МГУ



Орлова Яна Артуровна

24.08.2024г.

Обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный институт  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
(МНОИ МГУ). Адрес 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10.  
Телефон +7(495)-531-27-43 Сайт в сети интернет: [www.mc.msu.ru](http://www.mc.msu.ru)  
E-mail: [YAOorlova@mc.msu.ru](mailto:YAOorlova@mc.msu.ru).