

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/203-2024

решение диссертационного совета от 11 февраля 2025 года № 6

О присуждении Драгомирецкой Наталье Александровне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности: роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в формировании клинико-патогенетических фенотипов» в виде рукописи по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 10 декабря 2024 г., протокол № 46/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0867/Р от 18.07.2022г.)

Драгомирецкая Наталья Александровна, 1978 года рождения, в 2001 году окончила ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) НБ-Ш ст., стоящих в листе ожидания на трансплантацию сердца» защитила в 2003 году в диссертационном совете,

созданном на базе ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2006 года работает доцентом кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Полиорганная дисфункция при хронической сердечной недостаточности: роль нейрогуморальных факторов и микроциркуляторных расстройств в формировании клинико-патогенетических фенотипов» по специальности 3.1.20. Кардиология выполнена на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, Подзолков Валерий Иванович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра факультетской терапии №2, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Ларина Вера Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра поликлинической терапии, заведующий кафедрой
- Орлова Яна Артуровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.

Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующий отделом

- Агеев Фаиль Таипович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ КК им. А.Л. Мясникова, главный научный сотрудник – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Васюком Юрием Александровичем – заведующим кафедрой госпитальной терапии №1 ученым секретарем, указала, что 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.

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, общим объемом 5,7 печатных листа в том числе научных статей, отражающих основные результаты диссертации 12 статей, из них 11 статей в журналах, включенных в международные базы: Scopus и Web of Science; 1 статья журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 4 иные публикации, 30 тезисов в сборниках Российских и международных конференций, из них зарубежных – 4. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Наиболее значимые научные работы соискателя:

1. Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка / В.И. Подзолков, **Н.А. Драгомирецкая**, А.В. Толмачева, [и др.] // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. - 2023. - Т. 19. - № 4. - С. 310-319. [Scopus, Web of Science], оригинальная, авторский вклад определяющий
2. Клиническое и прогностическое значение шкалы MELD-XI у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью / **Н.А. Драгомирецкая**, В.И. Подзолков, А.В. Толмачева, [и др.] // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. – 2024. - Т. 20. - №2. – С.174-182. [Scopus, Web of Science], оригинальная, авторский вклад определяющий

3. Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией / В.И. Подзолков, **Н.А. Драгомирецкая**, И.Д. Медведев [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2024. – Т. 29. – №6. – с. 96-104. [Scopus], **оригинальная, авторский вклад определяющий**

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача России, заслуженного работника здравоохранения Удмуртской Республики, профессора кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи (ФПК и ПП) ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г.Ижевск - Пименова Леонида Тимофеевича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской хирургии №2 им. Г.И. Лукомского ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г.Москва – Османова Эльхана Гаджихановича; доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г.Москва – Белой Ольги Леонидовны; доктора медицинских наук, профессора, руководителя лаборатории лабораторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела первичной профилактики первичных неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, г.Москва – Горбунова Владимира Михайловича; доктора медицинских наук, профессора кафедры «Внутренние болезни» медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г.Тула – Беляевой Елены Александровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области кардиологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно диагностике, лечению и оценке прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и коморбидной патологией.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научная концепция патогенеза межорганных взаимодействий, позволяющая расширить представления о механизмах развития полиорганной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Введено новое понятие «кардиогепаторенального синдрома», и разработана оригинальная научная гипотеза его развития, как проявление взаимосвязи между функцией печени, почек и сердечно-сосудистой системы, обусловленная системными микроциркуляторными нарушениями в условиях нейрогуморального дисбаланса.

Доказана прогностическая роль ряда кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний, а также нейрогуморальных факторов в определении прогноза у пациентов с ХСН. На основании полученных данных разработана новая модель оценки риска неблагоприятного прогноза для пациентов, страдающих ХСН.

Предложены оригинальные клиничко-патогенетические фенотипы, основанные на наличии кардиоорганных синдромов у пациентов с ХСН, влияющие на их прогноз.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано негативное влияние кардиопульмонального, кардиоренального, сердечно-печеночного и кардиогепаторенального синдромов на прогноз пациентов, страдающих ХСН;

разработана новая концепция кардиогепаторенального синдрома, вносящая вклад в расширение представлений о полиорганной дисфункции у пациентов с ХСН;

эффективно использован комплекс существующих базовых клинико-лабораторных методов исследования, а также современных методов статистической обработки данных;

изложены принципиальные особенности микроциркуляторных и нейрогуморальных нарушений при разных формах кардиоорганных синдромов у пациентов с ХСН;

изучены основные патофизиологические взаимосвязи микроциркуляторных расстройств и дисбаланса нейрогуморальных систем у пациентов с ХСН с разной степенью выраженности систолической дисфункции;

раскрыта проблема взаимного влияния основных клинических, инструментальных и лабораторных характеристик, на основании которых разработана новая математическая модель оценки риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН;

проведена модернизация стратификации риска у пациентов с ХСН, позволившая при помощи алгоритма машинного обучения выделить новые фенотипические кластеры, различающиеся не показателем фракции выброса левого желудочка, а наличием кардиоорганных синдромов и уровнем биомаркеров, влияющими на прогноз.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны практические подходы к ведению пациентов с ХСН и кардиоорганными синдромами с целью улучшения показателей выживаемости.

Выделены группы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН, основанные на анализе кардиальных и некардиальных коморбидных заболеваний и степени повышения N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Создана математическая модель оценки риска неблагоприятного прогноза ПИФА-N, основанная на оценке наличия у пациентов внебольничной пневмонии и анемии, перенесенного инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий в анамнезе, а также концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Определены перспективы практического использования данной модели, а также предложены меры по улучшению неблагоприятного прогноза.

Представлены практические рекомендации по использованию алгоритма фенотипирования пациентов с ХСН для выделения групп высокого риска развития неблагоприятных исходов и предложения по дальнейшему совершенствованию персонализированных подходов к их терапии.

Основные положения диссертации включены в материалы лекций, практических занятий и мастер-классов кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Факультетская терапия» студентами, а также дисциплин «Внутренние болезни» и «Кардиология» ординаторами и аспирантами.

Материалы диссертации внедрены в клиническую практику терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея диссертационного исследования базируется на обобщении уникального клинического опыта. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность исследования подтверждается представленным автором материалом. Работа выполнена на достаточном фактическом материале: автором проделана работа по обследованию 566 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, подтвержденной лабораторно-инструментальными методами, из которых 369 пациентов вошли в дальнейшее исследование. Для обследования пациентов использованы

современные и адекватные методы обследования, включая 12-канальную ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, оценка 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 маркеров-кандидатов: галектина-3, гаптоглобина, гепсидина, копептина, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) с использованием сертифицированного оборудования.

Теория диссертационного исследования построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными и клиническими данными по ее теме.

Проведено сравнение данных, полученных автором в ходе выполнения диссертационной работы, с данными, полученными ранее в исследованиях зарубежных и отечественных авторов, посвященных изучению кардиоорганных синдромов, вопросам фенотипирования пациентов с ХСН и методам оценки прогноза.

Установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и методов их оценки и статистического анализа.

Личный вклад соискателя состоит в следующем

Автором самостоятельно сформулирована концепция исследования, определены его цель и задачи. Диссертантом лично разработано теоретическое обоснование и выполнена практическая реализация на всех этапах работы. Автор провела обследование 369 пациентов с ХСН, включая сбор жалоб и анамнеза, физическое обследование пациентов, интерпретацию результатов анамнестических, клинических, лабораторных показателей (в том числе новых маркеров-кандидатов – галектина-3, гепсидина, гаптоглобина, копептина, стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2), ЭКГ и Эхо-КГ, а

также самостоятельно выполняла лазерную доплеровскую флоуметрию и анализировала полученные данные. Сформированная база данных, включающая результаты первичного обследования пациентов, динамического наблюдения в течение 36 месяцев и оценку исходов, зарегистрирована в Роспатенте, получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных. Непосредственно автором выполнен статистический анализ данных, включая создание математических моделей для оценки риска неблагоприятных исходов и кластерный анализ пациентов с хронической сердечной недостаточностью. На основании полученных данных исследования автором были подготовлены доклады и публикации, содержащие основные положения и результаты исследования. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

Оппонент Ларина Вера Николаевна в ходе защиты диссертационной работы Драгомирецкой Н.А. подчеркнула несомненную актуальность изучаемой проблемы, научную ценность и практическую значимость полученных результатов, проведя тщательный разбор структуры диссертации, отметила достоинства работы и отсутствие существенных замечаний

В ходе защиты диссертации оппонент Орлова Яна Артуровна отметила перспективность предложенного диссертантом направления мультимаркерных моделей оценки прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также клиническую направленность исследования и

ценность полученных результатов для практического здравоохранения. В рамках научной дискуссии оппонент Орлова Я.А. высказала редакционные замечания по оформлению таблиц 4 на стр. 81 и таблицы 9 на стр. 108, а также о возможности переноса ряда диагностических шкал из раздела Результаты в раздел Приложения, с которыми Драгомирецкая Н.А. согласилась.

Официальный оппонент Агеев Фаиль Таипович в ходе защиты диссертационной работы обратил внимание на применение современных методов статистической обработки данных, использованных диссертантом, что позволяет говорить о диссертации как об исследовании высокого методологического уровня, а также в рамках научной дискуссии задал вопросы о причинах отсутствия среди выделенных фенотипов «метаболического фенотипа», а также о возможности использования изучаемых в работе новых биомаркеров (ST2, галектина-3 и гепсидина) в качестве адекватной альтернативы классических показателей, таких как с-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли. На все вопросы Драгомирецкая Н.А. дала исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие оппонента.

Ученым секретарем Брагиной Анной Евгеньевной был зачитан положительный отзыв ведущей организации. Принципиальных замечаний не было.

В качестве неофициальных оппонентов выступили д.м.н., профессор Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор Шилов Евгений Михайлович. Были отмечены достоинства, высокая актуальность и практическая направленность работы.

Соискатель Драгомирецкая Наталья Александровна ответила на задаваемые ей вопросы и привела соответствующую аргументацию о выбранной для анализа группе пациентов, особенностях критериев включения и невключения на этапе его планирования, а также возможных диагностических перспективах при использовании мультимаркерных моделей оценки прогноза в рамках персонифицированных подходов к диагностике полиорганных нарушений у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью. Было обращено особое внимание на возможности коррекции проводимой пациентам терапии, направленной на коррекцию выявленных факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоорганными синдромами. Предложены возможные пути дальнейших исследований в этом направлении.

На заседании 11 февраля 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение глобальной научной проблемы: определение клинко-патогенетической роли кардиоорганных синдромов в формировании фенотипов пациентов с хронической сердечной с целью персонификации подходов к их ведению и оценке прогноза, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальности 3.1.20. Кардиология, присудить Драгомирецкой Наталье Александровне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Волчкова Елена Васильевна

Брагина Анна Евгеньевна

«13» февраля 2025 года