

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Лисковой Юлии Владимировны на диссертацию Казадаевой Анны Васильевны на тему «Роль галектина-3 в формировании кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология.

### Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время продолжает оставаться значимой проблемой современного здравоохранения. Одним из важных факторов, не позволяющих эффективно контролировать ситуацию с ХСН, является неоднородность популяции пациентов, что создает необходимость в разработке персонализированного подхода к каждой фенотипической группе.

Пациенты с кардиоренальным синдромом (КРС), это особая полиморбидная группа, имеющая одновременное наличие острой или хронической дисфункции/недостаточности сердца и почек. КРС при ХСН представляет собой комплекс патофизиологических изменений сердечной функции, приводящей к повреждению или дисфункции почек и формированию хронической болезни почек (ХБП) (второй тип КРС) или может наблюдаться обратная причинно-следственная связь: ХБП приводит к формированию ХСН (четвертый тип КРС). Сложные взаимодействия между сердцем и почками при хронических КРС носят двунаправленный характер,

имеют тенденцию к латентному течению, что приводит к трудностям их диагностики. В ряде исследований, изучавших хронические КРС, показано, что как ХСН у пациентов ХБП, так и ХБП при наличии ХСН значительно повышают летальность и частоту госпитализаций.

В развитии кардиоренальной дисрегуляции участвуют многочисленные патогенетические механизмы: гемодинамические нарушения, нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, хроническое воспаление, апоптоз, окислительный стресс, анемия и др. Однако в понимании сложных взаимодействий сердца и почек при КРС остается еще много неясных и дискуссионных аспектов. Поскольку однозначной терапии для любого типа КРС не существует, профилактика и ранняя диагностика являются ключевой стратегией в ведении данных пациентов. В связи с этим, изучение галектина-3 – белка класса галектинов, экспрессируемого различными клетками организма, играющего важную роль в воспалительных реакциях, развитии фиброза и ремоделировании миокарда, печени и почек, является перспективным направлением исследований.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Казадаевой А.В., целью которой было изучение нового маркера и его влияния на состояние миокардиальной и почечной функции у пациентов с КРС и разными фенотипами ХСН, а сама работа решает ряд дискуссионных вопросов данной патологии.

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

При анализе работы убеждаешься, что автором был тщательно продуман дизайн исследования, что дало возможность четко определить цели и задачи, а в последующем сформулировать выводы и практические рекомендации. Обоснованность научных положений диссертационной работы базируется на достаточном объеме данных, четких критериях включения и исключения из исследования и репрезентативности выборки

обследуемых пациентов. В ходе работы были использованы современные методы лабораторной и инструментальной диагностики. Обработка полученных данных проводилась при помощи адекватных и современных методов статистического анализа. Результаты работы детально изучены, сопоставлены с данными мировой литературы и представлены на всероссийских и международных форумах, конгрессах. Тщательный анализ данных позволил получить аргументированные ответы на задачи, сформулированные в диссертационной работе. Таким образом, с уверенностью можно говорить о высокой степени обоснованности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

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

Диссертантом обследованы 118 пациентов с верифицированным диагнозом ХСН, в работу включен 71 пациент, страдающий ХСН с разной степенью систолической дисфункции и КРС 2 и 4 типов. План обследования пациентов составлен на основании современных представлений о методах диагностики ХСН и КРС. Анализ полученных результатов проведен с учетом большого количества актуальной литературы по данной проблеме. Анализируемые показатели тщательно систематизированы и иллюстрированы в виде рисунков, графиков и таблиц. Выводы аргументированы и основываются на полученных фактических данных. Достоверность результатов подтверждается современной методологией исследования, правильно использованными методами статистического анализа, соответствующими задачам, поставленным в работе.

В данной диссертационной работе впервые показано, что определение уровня галектина-3 может применяться для диагностики кардиоренального синдрома 2 и 4 типов у больных с разным фенотипом ХСН. Впервые изучено влияние почечной дисфункции на уровень галектина-3 у пациентов с ХСН с сохраненной, умеренно сниженной и низкой фракцией выброса ЛЖ. Впервые

оценен уровень галектина-3 в плазме крови у больных ХСН и кардиоренальным синдромом 2 и 4 типов в зависимости от степени снижения СКФ. Изучено влияние взаимосвязи уровня галектина-3 и других факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Научная новизна представленной диссертации не вызывает сомнений.

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

Диссертационная работа Казадаевой А.В. имеет несомненную значимость для науки и практической кардиологии, поскольку способствуют решению одной из актуальных проблем кардиологии: уточнению особенностей патогенеза кардиоренального синдрома у пациентов с ХСН на основании комплексного анализа клинических и инструментальных показателей, участвующих в ремоделировании сердца и почек, расширяя теоретические знания о развитии и прогрессировании обоих заболеваний. Детально изучены факторы, способствующие формированию кардиоренального синдрома 2 и 4 типов у пациентов с разными фенотипами ХСН. Проанализирована и определена роль галектина-3 в развитии КРС при ХСН.

Практическая значимость выполненного исследования определяется тем, что его результаты перспективны для внедрения в непосредственную деятельность врачей, осуществляющих ведение пациентов с ХСН. Сформулированы практические рекомендации по определению плазменного показателя галектина-3 у больных с ХСН в качестве дополнительного биомаркера для диагностики кардиоренального синдрома 2 и 4 типов, позволяющие вовремя применить профилактические и лечебные мероприятия.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.20 – Кардиология. Результаты

проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 13 и 15 паспорта кардиологии.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

Результаты диссертации отражены в 8 публикациях, из них 3 работы в рецензируемых журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных. Основные результаты работы были представлены на российских и международных конгрессах.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Согласно полученным результатам диссертационной работы, пациентам с ХСН для оценки состояния функции почек и риска развития КРС рекомендовано определение уровня галектина-3. У больных ХСН уровень галектина-3 более 10,3 нг/мл может рассматриваться как индикатор формирования кардиоренального синдрома 2 и 4 типа, что важно использовать в лечебно-диагностической работе амбулаторных кардиологов и терапевтов, а также врачей кардиологических отделений при оказании специализированной медицинской помощи. Кроме того, полученные автором фундаментальные данные позволяют рекомендовать включить их в рабочую программу додипломного и последипломного дополнительного образования врачей терапевтических специальностей.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, написана в соответствии с современными требованиями и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной методологии и методам исследования, главы результатов проведенных исследований, обсуждения

полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 35 рисунками. Указатель литературы содержит 169 источников, в том числе 37 отечественных.

Во введении автором обосновывается актуальность выбранной темы, четко обозначены цель и задачи, необходимые для достижения поставленной цели, приводятся описания научной новизны, теоретической и практической значимости выполненной работы, результаты апробации работы. Описаны структура и объем диссертации.

В первой главе, посвященной литературному обзору, представлен полный и подробный анализ литературы по теме диссертации. Автор изучила большое число источников и продемонстрировала глубокое знание проблемы. Выделены основные направления, требующие дальнейших исследований и обоснована актуальность темы работы. Интересны главы, где автор подробно описывает характерные особенности патогенеза и клинического течения каждого типа кардиоренального синдрома, что сопровождается наглядными иллюстрациями. Положительный отклик вызывает факт того, что автором не просто приводятся результаты исследований, но и обсуждаются противоречия, возникшие в процессе изучения патогенетических механизмов КРС, а также отношение к ряду спорных и до конца нерешенных вопросов по данной теме. В обзоре литературы автор уделила большое внимание проблеме диагностики КРС, где подробно освещены и проанализированы современные методы исследования, а также сложности в постановке КРС. Отдельные разделы литературного обзора посвящены кардиоспецифичным и почечным биомаркерам, современным исследованиям и перспективам изучения галектина-3, их влиянию на миокардиальную и почечную функцию при КРС. Обзор написан хорошим литературным языком, содержит исключительно те сведения, которые необходимы для дальнейшей оценки результатов исследования автора.

В главе «Материалы и методы» содержится лаконичная, но в то же время полноценная характеристика обследованных больных. Дизайн исследования представлен в виде схемы и хорошо продуман, обращают внимание четкие критерии включения и исключения, тщательно разработанный протокол исследования. В табличном материале автор приводит сравнительную характеристику факторов риска пациентов с разными фенотипами ХСН из групп исследования, особенности их лабораторных показателей и медикаментозной терапии, что облегчает дальнейшее изучение материалов диссертации. Подробно описаны использованные автором современные высокоинформативные методы исследования и принципы распределения больных по группам, что свидетельствует о полном понимании цели работы и стремлении наиболее грамотно решить поставленные задачи. Объем исследования достаточен для получения достоверных результатов. Методы статистического анализа корректны и позволяют провести качественную обработку данных.

Глава, посвященная результатам исследования написана в строгом соответствии с поставленной целью и задачами. Автор последовательно с использованием статистических методов оценивает такие важные позиции как взаимосвязь уровня галектина-3 с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а именно с АГ, дислипидемией, ожирением, метаболическим синдромом, а также с маркерами воспаления. Выводы о взаимосвязи галектина-3 по каждому из этих факторов дали важную информацию о наличии/отсутствии статистически значимых различий в общей группе и подгруппах ХСН. Интересны с клинической точки зрения данные о взаимосвязи галектина-3 и NT-proBNP, отражающие вовлеченность различных звеньев нейрогуморальной регуляции в патогенез ХСН и КРС. Затем автор представила результаты эхокардиографических показателей пациентов в исследуемых группах и их взаимосвязь с галектином-3. В этом разделе работы показано, что у всех пациентов с ХСН установлено наличие обратных корреляций между величиной галектина-3 и некоторыми

параметрами внутрисердечной гемодинамики, что, по мнению автора, обусловлено увеличением выраженности миокардиального фиброза, лежащего в основе процессов дезадаптивного ремоделирования при прогрессировании ХСН. В следующем разделе данной главы автором проанализированы важные взаимосвязи уровня галектина-3 с наличием и характеристиками ХБП. Данные о статистически значимой взаимосвязи галектина-3 с СКФ и уровнем мочевины, а также отрицательная корреляционная связь между уровнем галектина-3 и СКФ у большинства пациентов с ХБП и ХСН представляют большую научную ценность. Мое особое внимание, как оппонента, привлек раздел в данной главе, где анализировались гендерные различия уровня галектина-3 и выявлены достоверно более высокие медианы исследуемого маркера у женщин по сравнению с мужчинами. И, наконец, автор подошла к основной цели исследования – анализу риска развития ХБП у больных ХСН в зависимости от уровня галектина-3. С помощью ROC-анализа установлено, что уровень галектина-3 более 10,3 нг/мл свидетельствует о высоком риске ХБП 3-4 стадии и может рассматриваться как индикатор развития кардиоренального синдрома 2 и 4 типа у больных ХСН.

Все данные, которые приводятся в главе, посвященной результатам исследования, абсолютно достоверны, а изложение материала показывает, что автор осуществил продуманный дизайн с тщательностью добросовестного и способного исследователя. Автор подробно излагает полученные данные. Преимуществом данной главы является богатый иллюстративный материал, облегчающий понимание текста диссертации.

Логичным завершением диссертации является глава «обсуждение полученных результатов», в которой автор сопоставляет собственные данные с данными отечественных и зарубежных исследователей. Данный раздел свидетельствует о том, что автор детально изучил данную проблему и провел анализ схожих и противоположных результатов.



Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, вытекают из результатов, являются логичными и понятными, отличаются новизной и обладают научно-практической значимостью.

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

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации и выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

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

Несомненным достоинством работы является глава «Обсуждение результатов». Автор сопоставляет собственные данные с результатами современных отечественных и зарубежных исследователей.

В числе явных достоинств следует отметить широко представленный в работе качественный иллюстративный материал, не только украшающий диссертацию, но и существенно облегчающий понимание текста.

С одной стороны, автору удалось установить, что уровень галектина-3 более 10,3 нг/мл свидетельствует о высоком риске ХБП 3-4 стадии и может рассматриваться как индикатор развития кардиоренального синдрома 2 и 4 типа у пациентов с ХСН. С другой стороны, группа контроля с разными фенотипами ХСН без КРС в данном исследовании, возможно, позволила бы с большей точностью охарактеризовать прогностическое значение уровня галектина-3.

Есть мелкие замечания, касающиеся технических вопросов. Кроме того, хотелось бы, чтобы в списке литературы были больше представлены отечественные авторы. Замечания не имеют принципиального характера, их

следует рассматривать как предложения оппонента по дальнейшей работе в направлении темы рецензируемой диссертации.

Вопросы к соискателю:

В ряде исследований установлено, что уровень NT-pro-BNP у пациентов с ХСНсФВ достоверно ниже, чем при ХСНнФВ, а также значимо ниже у пациентов с ожирением и ХСН.

1. Как вы объясните отсутствие значимых различий в уровне галектина-3 у пациентов с ХСН сохраненной и низкой ФВ?
2. Отличался ли уровень галектина-3 в зависимости от коморбидного фона пациентов (ожирение, СД и тд) по вашим наблюдениям?

## **Заключение**

Диссертационная работа Казадаевой Анны Васильевны на тему «Роль галектина-3 в формировании кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. - Кардиология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и практически значимой задачи по оценке галектина-3 в качестве дополнительного биомаркера для диагностики кардиоренального синдрома 2 и 4 типов у больных ХСН.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п.16 «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)», утвержденных приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 3.1.20. - Кардиология, а ее автор, Казадаева Анна Васильевна - заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.20. – Кардиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (шифр специальности 14.01.05),  
профессор кафедры факультетской терапии ЛФ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, тел.: + 7 (499) 263-13-38,  
адрес электронной почты: liskovaj@bk.ru

Лискова Юлия Владимировна

*ЮЛ*

Подпись доктора медицинских наук,  
профессора Лисковой Юлии Владимировны «заверяю»  
ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент

Демина Ольга Михайловна



*[Handwritten signature]*

*16.11.2022 г.*

Адрес организации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,  
электронная почта: rsmu@rsmu.ru Тел. +7 (495) 434-03-29