

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии ЛФ федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Лисковой Юлии Владимировны на диссертацию Беляева Юрия Геннадьевича на тему «Влияние гаптоглобина и копептина на состояние регионарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 14.01.05. - Кардиология.

### Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационной работы определяется прогрессирующим ростом заболеваемости и смертности хронической сердечной недостаточностью (ХСН) среди населения во всем мире. Одним из важных факторов, не позволяющих эффективно контролировать ситуацию с ХСН, является неоднородность ее популяции.

Современный патогенез сердечной недостаточности объединяет в себе все теории от кардиальной до нейрогуморальной и миокардиальной моделей, так как с помощью одной концепции невозможно объяснить нарушения, имеющиеся у пациента, и тем более решить проблемы терапии. ХСН характеризуется дисбалансом функционирования нейрогуморальных механизмов, включая активацию симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, которые зависят от центральных регуляторных звеньев, расположенных в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и областях ствола мозга. Известно, что центральные пути координируют сложную систему факторов с установленной патофизиологической значимостью при сердечной недостаточности, таких как ангиотензин,

альдостерон, провоспалительные цитокины, система натрийуретических пептидов и ряд других.

Несмотря на достигнутые успехи патогенез ХСН, по-прежнему, является предметом широкого изучения. Накапливается все большее количество доказательств в пользу инновационной теории, определяющей ведущую роль системной микроваскулярной дисфункции и хронического низкоинтенсивного воспаления в развитии ХСН, которые совместно с активацией нейрогуморальных систем приводят к ремоделированию сердца, сосудов макро- и микроциркуляторного русла.

Таким образом, фенотипическая, этиологическая и патогенетическая гетерогенность ХСН приводит к необходимости постоянного поиска новых молекулярных мишеней и методов исследования. В связи с этим, изучение гаптоглобина – белка острой фазы воспаления, обладающего антиоксидантной активностью и рядом важных регуляторных функций и копептина – суррогатного маркера уровня вазопрессина, нейрогормона, участвующего в поддержании ионно-водного гомеостаза и регуляции сосудистого тонуса, а также их роль для системной микроциркуляции у пациентов с сердечной недостаточностью, является перспективным направлением исследований.

В связи с вышеизложенным, тема диссертационной работы Беляева Ю.Г., посвященная изучению новых маркеров и их влиянию на состояние макро\микроциркуляции у пациентов с разными фенотипами ХСН, как возможных мишеней фармакологического воздействия, является актуальной, а сама работа представляет собой исследование с высокой научной значимостью и практической ценностью.

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

Выводы, сформулированные автором, отличаются новизной и полностью соответствуют целям и задачам исследования. Достоверность и обоснованность положений, выводов и практических рекомендаций,

содержащихся в работе, определяется достаточным фактическим материалом, четкими критериями включения и исключения из исследования и репрезентативностью выборок обследуемых пациентов. Методы исследования, использованные автором, адекватны поставленным задачам, современны, высокотехнологичны и информативны. Дизайн исследования разработан методически грамотно и тщательно. Глубокий анализ данных работы, их математическая обработка с применением современных методов статистики делают убедительными полученные результаты и полностью обосновывают основные положения диссертации, аргументируя выводы и практические рекомендации. Результаты работы сопоставлены с данными мировой литературы и представлены на всероссийских и международных форумах, конгрессах.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации представленной работы можно считать обоснованными.

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

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Анализируемые данные тщательно систематизированы и иллюстрированы в виде рисунков, графиков, таблиц. Обработка данных была статистически корректна. В работу было включено 80 пациентов с разным фенотипом ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Существенным для достоверности полученных результатов является включение в дизайн исследования группы сравнения в виде 15 здоровых лиц, позволивших автору сделать выводы о сравнительных особенностях функционирования и ремоделирования системной микроциркуляции. Обследование и лечение пациентов проводилось согласно современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХСН. Выводы аргументированы и основываются на полученных фактических данных.

Научная новизна заключается в том, что автором впервые определены объективные критерии степени выраженности микроциркуляторной

дисфункции на верхних и нижних конечностях у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Расширены представления об особенностях нейрогормональной регуляции при различных фенотипах хронической сердечной недостаточности. В частности, впервые определена роль гаптоглобина и копептина в патогенезе микроциркуляторной дисфункции у пациентов с различной фракцией выброса левого желудочка по данным лазерной доплеровской флоуметрии.

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

Результаты диссертационной работы Беляева Ю.Г. представляются значимыми для медицинской науки и практической кардиологии, поскольку способствуют решению одной из актуальных проблем кардиологии: уточнению патогенеза ХСН на основании комплексного анализа клинических и инструментальных показателей, участвующих в ремоделировании сердца и сосудов микроциркуляторного русла, расширяя теоретические знания о развитии и прогрессировании заболевания. Детально изучены нарушения процессов микроциркуляции и их взаимосвязи с состоянием внутрисердечной гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проанализирована и определена роль таких биологически активных молекул, как копептин и гаптоглобин, в развитии хронической сердечной недостаточности, в особенности, их вклад в становлении микрососудистых нарушений у пациентов с разной степенью систолической дисфункции.

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 плазменных показателей копептина и гаптоглобина у больных с сердечной недостаточностью, и оценке микроциркуляции с позиций своевременной диагностики эффективности перфузии и определения патологических

изменений в механизмах регуляции регионарного кровообращения, позволяя вовремя применить профилактические мероприятия.

Материал диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, а также в практической работе терапевтических отделений УКБ №4.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 12 и 13 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 9 публикациях, из них 3 статьи, опубликованные в рецензируемых журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международной базе данных SCOPUS. 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 компенсаторных возможностей нейрогуморальной системы рекомендовано определение уровня гаптоглобина. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью рекомендована оценка эффективной перфузии на основании исследования параметров микроциркуляторного русла. С точки зрения экономической целесообразности предложена формула для расчета прогнозируемого значения гаптоглобина по данным метода лазерной доплеровской

флоуметрии для использования 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 написана в соответствии с современными требованиями, изложена на 147 страницах машинописного текста 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 16 таблицами, 39 рисунками и графиками. Список литературы содержит 291 библиографический источник, включающий в себя отечественных и зарубежных авторов.

Материал диссертационного исследования изложен в полном соответствии с поставленными целями и задачами. Введение содержит обоснование актуальности темы, степень ее разработанности, цель, задачи, методологию исследования, положения, выносимые на защиту, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Описаны структура и объем диссертационной работы.

В первой главе, посвященной обзору научной литературы, представлен полный и подробный анализ современных отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации, в котором автор продемонстрировал глубокое знание изучаемой темы. Выделены основные направления, требующие дальнейших исследований и обоснована актуальность данной проблемы. Вызывает одобрение тот факт, что автором не просто приводятся

результаты исследований, но и обсуждаются противоречия, возникшие в процессе изучения патогенетических механизмов при ХСН. Интересен раздел, посвященный роли сосудов микроциркуляторного русла в патогенезе ХСН, показано, что прогрессирование заболевания сопряжено с ремоделированием микроциркуляторного звена, ведущего к нарушению транскапиллярного обмена. В обзор литературы автор включил и информацию о различных методах оценки регионарного кровообращения. Отдельные разделы литературного обзора посвящены биомаркерам копептину и гаптоглобину, их влиянию на сердечно-сосудистую систему в норме и роль в развитии и прогрессировании ХСН. Обзор написан хорошим литературным языком, содержит исключительно те сведения, которые необходимы для дальнейшей оценки результатов исследования автора.

Глава «Материалы и методы» содержит достаточно полную характеристику обследованных больных, описаны использованные автором современные высокоинформативные методы исследования и принципы распределения больных по группам, что свидетельствует о полном понимании автором цели исследования 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 соответствии с поставленной целью и задачами. В самом начале этой главы автор приводит эхокардиографическую оценку показателей центральной гемодинамики в обследуемых группах. Он акцентирует внимание на достоверных различиях ряда ЭХОКГ показателей между группами, свидетельствующие об особенностях ремоделирования сердца и роли кардиопульмонального синдрома по мере ухудшения сократительной способности миокарда при исследуемых фенотипах ХСН. Затем, что логично, автор представил результаты оценки показателей регионарного кровообращения пациентов в исследуемых группах, отдельно проанализировав состояние

микроциркуляторного русла в области медиальной поверхности верхней трети голени и дистальной фаланги третьего пальца правой руки. Установлены значимые отклонения частотно-амплитудных показателей регуляции микроциркуляции от значений здоровых лиц, выраженное снижение вклада эндотелиальных и симпатических компонентов в зависимости от фенотипа ХСН. В следующем разделе данной главы автор проанализировал показатели биомаркеров NT-proBNP, гаптоглобина и копептина в исследуемых группах, сопоставив их между собой и с лабораторно-инструментальными параметрами. Корреляционный анализ данных продемонстрировал интересные взаимосвязи, позволяющие глубже понять многогранный патогенез ХСН: связь между уровнем гаптоглобина и белком в моче, ИМТ, активными факторами регуляции регионарного кровообращения, уровнем копептина и СКФ. Для подтверждения корреляций на большом объеме выборки данные были подвергнуты процедуре бутстрэппинга, что создало более полные «портреты» пациентов в группах сравнения. Также продемонстрировано наличие корреляционных взаимосвязей между показателями внутрисердечной гемодинамики левого и правого желудочков и параметрами микроциркуляции, анализируется роль изменений микрокровотока в патогенезе ХСН и их диагностическая ценность. Автор делает выводы о едином процессе ремоделирования сердца и сосудов, подчиняющийся общим регуляторным механизмам и происходящий на различных уровнях при 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.

Диссертация содержит отдельную главу «обсуждение результатов исследования», в которой автор детально и глубоко проводит анализ



наиболее значимых из полученных фактов, сопоставляя их с данными отечественных и зарубежных исследований, что свидетельствует о глубоком понимании автором изучаемой проблемы.

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 ВАК РФ.

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

Одним из достоинств работы является использование современных оригинальных методик исследования и статистического анализа. Использование автором бутстрэп анализа позволило математически увеличить объем выборки до 10 000 наблюдений и распространить результаты работы на всю популяцию.

Известно, что тяжесть ХСН, соответствующая ФК по NYHA, как правило, не ассоциируется с ФВ ЛЖ и уровнем хорошо известных биомаркеров. Для подтверждения прогностической роли изучаемых биомаркеров (гаптоглобин и копептин) и показателей ремоделирования сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с ХСН в дополнении к выполненному анализу целесообразно определить их ценность в зависимости от тяжести (ФК) ХСН внутри фенотипов и сравнить результаты между фенотипами.

Также есть мелкие замечания, касающиеся технических вопросов, 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:

1. Как Вы объясните значимо низкий уровень гаптоглобина и высокий уровень копептина в группе пациентов с ХСНнФВ по сравнению с другими фенотипами? Какой ФК по NYHA чаще встречался в группах сравнения и были ли группы сопоставимы по тяжести ХСН?
2. Как Вы можете объяснить значимые различия в показателях микроциркуляции в зависимости от изучаемой области (медиальной поверхности верхней трети голени и дистальной фаланги третьего пальца правой руки) у пациентов с разными фенотипами ХСН?

### **Заключение**

Диссертационная работа Беляева Юрия Геннадьевича на тему: «Влияние гаптоглобина и копептина на состояние регионарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена задача по изучению взаимосвязи гаптоглобина и копептина с нарушениями регионарного кровообращения в рамках синдрома хронической сердечной недостаточности; предложено в качестве дополнения к стандарту обследования ХСН скрининговая оценка концентрации гаптоглобина с помощью формульного метода и определение показателей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии для ранней диагностики эффективной перфузии и патологических изменений.

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 14.01.05 - Кардиология, а ее автор Беляев Юрий Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – 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

20.05.2022г.

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

