

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Лариной Веры Николаевны на диссертационную работу Зиминой Юлии Дмитриевны на тему: «Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Работа Зиминой Ю.Д. посвящена важной научно-практической проблеме – комплексному анализу клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с коморбидной патологией в условиях медицинской реабилитации.

Данное исследование посвящено проблеме ХСН в силу ее значительной распространенности, а также высоких показателей заболеваемости и смертности. Актуальность темы подчеркивается наличием обширной коморбидной патологии: у 40–70% пациентов с ХСН выявляются ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий. Распространенность таких патологий, как хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ сна, среди данной когорты пациентов превышает 30%. Сочетание этих заболеваний оказывает существенное влияние на течение, прогноз и эффективность терапии при сердечной недостаточности, что подчеркивает необходимость усовершенствования подхода к ведению пациентов данной категории, в котором важное место отводится проведению комплексной медицинской

реабилитации, направленной на улучшение качества жизни и снижение риска осложнений.

Отдельный научный интерес представляет интеграция генетических предикторов с традиционными клинико-функциональными параметрами для прогнозирования течения ХСН. Однако существующие данные о роли генетических факторов противоречивы, что не позволяет сделать однозначных выводов. Таким образом, диссертационное исследование Зиминой Ю.Д. является весьма актуальным.

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

Диссертационное исследование Зиминой Ю.Д. является оригинальным научным трудом, соответствующим методологическим требованиям. Обработка данных проводилась с использованием современных алгоритмов, обеспечивающих высокую точность статистических расчетов. Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивается репрезентативным объемом выборки пациентов ($n=260$), применением комплексного алгоритма обследования пациентов, предусмотренного дизайном исследования, достаточной продолжительностью периода наблюдения (12 месяцев). Теоретические положения, заключения и практические предложения, изложенные в работе, имеют убедительное обоснование в данных литературы и в результатах исследований автора. Сделанные выводы полностью соответствуют поставленным исследовательским задачам.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выполненная работа впервые предлагает комплексную оценку клинико-функциональных и молекулярно-генетических параметров с целью определения прогностических маркеров хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) у коморбидных пациентов. Особую научную ценность

представляет выявление значимой ассоциации генотипа GG rs5065 и аллеля G гена NPPA, кодирующего предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide) с повышением риска развития неблагоприятного исхода в 3,4 раза и 1,8 раза соответственно.

Результаты диссертационного исследования убедительно свидетельствуют о значимом клиническом эффекте реабилитационных мероприятий. Выявлено достоверное улучшение функциональных показателей коморбидных больных с ХСНсФВ, что выражалось увеличением фракции выброса левого желудочка на 9,3%, дистанции 6-минутной ходьбы – на 128,1 метров, увеличением на 13,1% доли пациентов с ФК II и одновременным снижением на 16,3% количества пациентов с ФК III. Отмечено статистически значимое улучшение показателя качества жизни на 22,2 балла по опроснику EQ-5D. Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимые различия между когортами: в группе пациентов, которые отказались от проведения медицинской реабилитации, в 8,62 раза выше была вероятность летального исхода, в 8,66 раз выше - вероятность комбинированной конечной точки, в 4,76 раза выше - частота госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) по сравнению с группой пациентов, которые прошли годичную программу медицинской реабилитации.

На основании современных статистических методов анализа была разработана прогностическая модель, позволяющая оценить риск снижения фракции выброса левого желудочка в течение года. Данная методика позволяет оперативно оценить вероятность прогрессирования систолической дисфункции у коморбидных больных с ХСНсФВ, что будет способствовать улучшению лечебного процесса.

Практическая значимость исследования

Для персонализированного прогнозирования и ведения пациентов с ХСНсФВ целесообразно внедрение комплексного подхода, который сочетает стандартное клинико-функциональное обследование с

молекулярно-генетическим анализом (в частности, полиморфизма rs5065 гена NPRA, кодирующего предсердный натрийуретический пептид).

Результаты исследования подтверждают клиническую значимость комплексной медицинской реабилитации, способствующей улучшению функционального статуса, повышению качества жизни пациентов, а также снижению показателей летальности и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Практическую ценность представляет разработанная прогностическая модель, позволяющая оценить вероятность снижения фракции выброса левого желудочка в течение 12 месяцев наблюдения. Применение данного алгоритма способствует оптимизации лечебной стратегии и разработке индивидуализированных подходов к ведению пациентов с ХСНсФВ.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертационное исследование Зиминной Ю.Д. обладает несомненной научной и практической ценностью. Ключевые научные положения работы представлены в виде 16 научных результатов, рекомендованных к публикации в соответствии с требованиями ВАК. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику стационарного отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 9 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы материал и методы исследования, главы результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала.

Обзор литературы охватывает современные концепции патогенеза и диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. В работе детально проанализированы вопросы, связанные с применением реабилитационных мероприятий, а также рассмотрено значение молекулярно-генетических исследований для понимания особенностей клинического течения ХСНсФВ.

В главе 2 «Материал и методы исследования» подробно изложены клинико-функциональные, молекулярно-генетические и статистические методы научного исследования, представлена годичная программа медицинской реабилитации.

В главе 3 «Результаты исследования» представлены оригинальные результаты диссертационной работы, выполненные в условиях проспективного когортного исследования. Проведен комплексный анализ клинико-функциональных параметров у пациентов с ХСНсФВ в условиях коморбидности.

Результаты сравнительного анализа выявили существенные различия между группами. У пациентов, которые отказались от проведения медицинской реабилитации, зафиксировано статистически значимое увеличение частоты госпитализаций по поводу ОДСН (в 4,76 раза), а также рисков достижения комбинированной конечной точки (в 8,66 раза) и сердечно-сосудистой смертности (в 8,62 раза) в сравнении с пациентами, которые прошли комплексную годовую программу медицинской реабилитации.

Молекулярно-генетическое исследование выявило значимые ассоциации полиморфизмов гена NPPA с прогнозом заболевания: носительство генотипа GG rs5065 повышало риск неблагоприятного исхода в 3,4 раза, а аллеля G - в 1,8 раза, что подтверждает важность генетических факторов в течении ХСНсФВ.

В ходе статистической обработки данных разработана регрессионная логистическая модель прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев у пациентов с ХСНсФВ, которая включала: Nt-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС-ЛВП, rs5065 гена NPRA, КСО, объем ЛП, ХБП, факт проведения медицинской реабилитации. Данная модель реализована в табличном процессоре Excel и веб-приложении. Разработанный интерфейс обладает понятной структурой и минималистичным дизайном, что обеспечивает его легкую интеграцию в рутинную клиническую практику.

В главе «Обсуждение» проведен сравнительный анализ полученных данных с современными научными положениями, представленными в отечественных и зарубежных публикациях. Автором последовательно аргументирована научная новизна и практическая значимость проведенного исследования. Заключение содержит системное обобщение основных научных результатов и наиболее важных достижений проведенного исследования.

Объем проанализированной научной литературы, статистические методы исследования соответствуют поставленным в диссертационной работе целям и задачам. Выводы и положения исследования подтверждены убедительными доказательствами, которые подкреплены наглядными иллюстративными материалами в виде табличных данных и графических изображений.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» и полностью отражает содержание диссертационной работы соискателя Зиминой Ю.Д. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Соответствие работы специальности

Диссертация Зиминой Ю.Д. полностью соответствует указанной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет, однако в ходе детального знакомства с диссертацией возник ряд вопросов уточняющего характера.

1. На основании каких критериев Вы определяли риск развития ХСН, поскольку данная информация отсутствует в разделе «Материалы и методы», и как Вы объясните факт, что у 39 пациентов, которые приняли участие в исследовании, имелась предстадия ХСН?
2. Поскольку в диссертации указаны 2 классификации ХСН, подскажите, пожалуйста, Вы ориентировались на обе классификации ХСН при направлении пациентов на медицинскую реабилитацию и при контроле за состоянием пациента?
3. Объясните, пожалуйста, как оценивалась приверженность лечению пациентов, включенных в исследование?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Зиминной Юлии Дмитриевны, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России Герасименко Оксаны Николаевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по выявлению прогностических маркеров хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных пациентов в условия медицинской реабилитации на основании комплексного анализа клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей, имеющей существенное значение для специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, а также достоверности полученных результатов диссертационная работа Зиминной Юлии Дмитриевны полностью соответствует требованиям пункта

9 «Положения о присуждении ученых степеней» утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Зимина Юлия Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

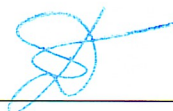
Заведующий кафедрой поликлинической терапии Института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

 Ларина Вера Николаевна

Дата «05» НОЯБРЯ 2025г.

Подпись В. Н. Лариной заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет),
к.м.н., доцент





О.М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел. +7 (495) 434-03-29; e-mail: rsmu@rsmu.ru