

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Чесниковой Анна Ивановны на диссертационную работу Зиминной 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.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из актуальнейших проблем практического здравоохранения. В Российской Федерации, по данным многоцентрового эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность сердечной недостаточности достигает 8,2%. ХСН является неблагоприятным финалом сердечно-сосудистого континуума, ассоциирована с повторными госпитализациями и высокими показателями смертности.

Особая клиническая значимость проблемы ХСН обусловлена высокой частотой коморбидности, которая оказывает влияние на течение сердечной недостаточности и эффективность проводимой терапии. Результаты многоцентрового регистрового исследования «ПРИОРИТЕТ-ХСН» продемонстрировали наиболее высокий коморбидный фон у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка. В связи с этим разработка индивидуализированных реабилитационных программ, которые учитывают нозологические особенности ХСН, коморбидность и функциональные возможности пациента, представляется актуальной задачей.

Комплексное изучение генетических маркеров в сочетании с клинико-функциональными данными обладает значительным научным потенциалом для прогнозирования течения ХСНсФВ. Хотя ряд публикаций указывает на роль генетических факторов в развитии сердечной недостаточности, существующие данные носят противоречивый характер из-за небольшого размера выборок и

ограниченного объема информации. Разработка персонализированных прогностических моделей, учитывающих индивидуальные особенности пациента, включая генетику и ответ на терапию, представляет большой практический интерес. Отсутствие валидированных моделей для ХСНсФВ подчеркивает высокую перспективу исследований в этой области.

Таким образом, диссертационная работа Зиминой Ю.Д., посвященная оценке клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей, определению прогностических маркеров ХСНсФВ у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации, является актуальной и представляет значительный научно-практический интерес.

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

Диссертационная работа Зиминой Ю.Д. является самостоятельным научным исследованием, выполненным в соответствии с актуальными методологическими стандартами. Обоснованность полученных в диссертационной работе результатов подтверждается следующими факторами: объемом клинического материала (260 пациентов), комплексным подходом к клинико-функциональным исследованиям, а также продолжительным периодом наблюдения. Анализ данных проведен посредством современных высокоточных статистических методов. Все выдвинутые теоретические положения, полученные результаты и практические рекомендации находят комплексное подтверждение как в данных научных публикаций, так и в материалах собственных изысканий автора. Сформулированные автором выводы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам, демонстрируя их обоснованность, достаточно аргументированы.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Впервые проведен комплексный анализ клинико-функциональных и молекулярно-генетических параметров с целью определения маркеров прогноза

ХСНсФВ в условиях коморбидности. Выявлена значимая ассоциация генотипа GG rs5065 гена NPPA (ОШ 3,357; 95% ДИ 1,025-10,999; $p=0,035$) и аллеля G (ОШ 1,805; 95% ДИ 1,159-2,813; $p=0,009$) с риском неблагоприятного исхода.

Автором впервые показано влияние комплексной медицинской реабилитации на течение заболевания и исходы в течение 12 месяцев наблюдения у коморбидных больных ХСНсФВ. Определено значимое улучшение функциональных показателей у пациентов, прошедших комплексную годичную программу медицинской реабилитации: увеличение фракции выброса левого желудочка и дистанции теста 6-минутной ходьбы, увеличение количества пациентов с ФК II и снижение доли пациентов с ФК III, а также улучшение качества жизни пациентов по данным опросника EQ-5D. В работе показано, что у пациентов, отказавшихся от проведения медицинской реабилитации, выше вероятность летального исхода в 8,6 раз (ОШ 8,628, 95% ДИ 1,931 - 38,545, $p<0,001$), комбинированной конечной точки в 8,7 раз (ОШ 8,667, 95% ДИ 4,888 – 15,366, $p<0,001$), частоты госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности в 4,8 раз (ОШ 4,762, 95% ДИ 2,788 – 8,132, $p<0,001$) по сравнению с частотой событий у пациентов, которым проведена медицинская реабилитация.

Впервые разработана и использована в исследовании регрессионная логистическая модель снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев у коморбидных больных с ХСНсФВ, реализованная в табличном процессоре Excel и в веб-приложении, которая включала: Nt-proBNP, наличие хронической болезни почек (ХБП), уровень гемоглобина, тиреотропного гормона, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), rs5065 гена NPPA, конечно-систолический объем (КСО) левого желудочка, объем левого предсердия, факт проведения медицинской реабилитации.

Практическая значимость исследования

Для совершенствования персонализированного подхода к ведению пациентов с ХСНсФВ и прогнозированию течения заболевания рекомендуется использование комплексных методов, сочетающих клинико-функциональную

диагностику и молекулярно-генетическое тестирование (анализ полиморфизма rs5065 гена NPPA, кодирующий предсердный натрийуретический пептид).

В исследовании продемонстрирована важность комплексной медицинской реабилитации, которая не только улучшает функциональное состояние и качество жизни пациентов с ХСНсФВ, но и достоверно снижает смертность и частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН.

Особую практическую значимость имеет разработанная регрессионная логистическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность снижения фракции выброса левого желудочка в течение года у коморбидных больных ХСНсФВ. Применение данной прогностической модели способствует более точному планированию терапии и разработке индивидуальных стратегий ведения пациентов с ХСНсФВ.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научная и практическая значимость диссертации Зиминой Ю.Д. не вызывают сомнений. Выявленные межсистемные взаимосвязи клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей могут быть использованы в оценке вероятности развития неблагоприятного исхода, в том числе смертности, при годичном наблюдении. Результаты исследования подтверждают важную роль структурированных реабилитационных программ в тактике ведения пациентов с ХСНсФВ в клинике внутренних болезней. В работе разработан подход к прогнозированию вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСНсФВ путем оценки таких показателей, как уровень Nt-proBNP, стадии ХБП, уровень гемоглобина, , тиреотропного гормона, ХС ЛВП, rs5065 гена NPPA, КСО, объем левого предсердия, факт проведения медицинской реабилитации.

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику стационарного отделения медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3». Материалы диссертации 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, включает 25 таблиц и 9 рисунков. Структура представлена следующими разделами: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, глава собственных результатов исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список научной литературы и список иллюстративного материала.

В рамках проведенного аналитического обзора систематизированы современные взгляды на патогенетические механизмы и диагностические подходы при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Особое внимание уделено роли молекулярно-генетических маркеров в определении клинических особенностей течения ХСНсФВ, а также эффективности реабилитационных мероприятий и перспектив развития данного направления.

В главе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, дана подробная информация об общих клинико-функциональных и специальных методах исследования, описаны методы статистического анализа, детально изложена годичная программа медицинской реабилитации.

В главе 3 «Результаты исследования» описаны оригинальные результаты комплексного анализа клинико-функциональных и молекулярно-генетических параметров у пациентов с ХСНсФВ на фоне коморбидной патологии, полученные в рамках проспективного когортного исследования.

Сравнительный анализ полученных результатов выявил достоверные различия между группами: у пациентов, отказавшихся от проведения

медицинской реабилитации, выше частота госпитализаций по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности (в 4,7 раза), частота комбинированной конечной точки (в 8,66 раза) и кардиоваскулярная летальность (в 8,62 раза) по сравнению с пациентами, которые прошли комплексную годичную программу кардиореабилитации.

Молекулярно-генетический анализ позволил установить ассоциацию генотипа GG rs5065 (в 3,4 раза) и аллеля G (в 1,8 раза) с риском неблагоприятного исхода, что отражает ценность генетических факторов в оценке прогноза пациентов с ХСНсФВ.

В результате использования современных методов статистической обработки данных создана регрессионная логистическая модель прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка через 12 месяцев у пациентов с ХСНсФВ, которая включала: уровень Nt-proBNP, гемоглобина, тиреотропного гормона, ХС-ЛВП, rs5065 гена NPPA, КСО, объем левого предсердия, ХБП, факт проведения медицинской реабилитации. Модель реализована в Excel и веб-формате, обладая простым интерфейсом для удобного использования в клинической работе.

В главе «Обсуждение» проведено сопоставление экспериментальных данных с актуальными научными концепциями, отраженными в современных отечественных и международных исследованиях. Научная ценность и практическая значимость работы последовательно обоснованы. В заключении представлена систематизация фундаментальных выводов и наиболее значимых достижений диссертационного исследования.

Проведенный анализ научных источников и примененные статистические методы полностью отвечают исследовательским целям диссертации. Все научные положения работы обоснованы и подкреплены наглядными иллюстрациями в виде табличных данных и графических изображений.

Автореферат диссертационной работы Зиминой Ю.Д. соответствует основным положениям и в полной мере отражает ее содержание, выполнен в соответствии с требованиями, построен по традиционному плану.

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. Чем обусловлен выбор фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка?
2. Уточните, пожалуйста, чем Вы руководствовались при выборе молекулярно-генетических маркеров в данном диссертационном исследовании?
3. Каковы, на Ваш взгляд, клинические перспективы прогностических маркеров, выявленных в настоящем исследовании и включенных в математическую модель прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка?

Заключение

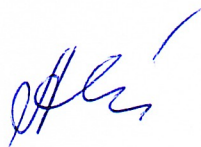
Таким образом, диссертация Зиминой Юлии Дмитриевны на тему: «Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, выполненная под научным руководством д.м.н., профессора, 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, на основании межсистемного анализа клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей, решена актуальная научная задача клиники внутренних болезней по разработке прогностических маркеров хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условия медицинской реабилитации.

Представленная диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне полученных результатов, объему выполненных исследований, степени

достоверности, теоретической и практической значимости, полноте и качеству изложения материала соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Зими́на Ю́лия Дми́триевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Чесникова Анна Ивановна

«11» ноября 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Чесниковой А.И. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава
России, доктор медицинских наук,
профессор



Сапронова Наталия Германовна

Данные об организации официального оппонента

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. Телефон: +7(863) 305-89-00; e-mail: okt@rostgmu.ru; веб-сайт: <https://rostgmu.ru>