

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, директора ИКМ, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) Григория Павловича Арутюнова на диссертацию Хазовой Елены Владимировны «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.1.20. Кардиология

**Актуальность избранной темы** обусловлена сохраняющимися широкой распространенностью и высоким уровнем смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также необходимостью нового подхода к стратификации групп риска, учитывающего полипатию современного пациента. Внедрение молекулярно-генетических методов в кардиологию существенно повышает возможности персонализированного подхода к прогнозированию течения ХСН ишемического генеза. Редкое изолированное течение ХСН в реальной клинической практике послужило предпосылкой для изучения отдаленного прогноза пациентов с ХСН в сочетании с часто встречающимися хронической болезнью почек (ХБП), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом (СД) в аспекте полиморфизма генов, отвечающих за выраженность воспаления, липидный обмен, апоптоз кардиомиоцитов.

Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска целесообразным представляется учитывать конкретные неблагоприятные факторы риска, сопутствующие некардиальные состояния, относительный воспалительный риск сердечно-сосудистых событий, генетическую детерминированность, а также их сочетание. Таким образом, приоритет пациент-ориентированного подхода – выделение фенотипов ХСН, а фенотипирование, учитывающее разнообразие клинико-генетических данных – инструмент для достижения этой цели. Вышеизложенное определяет актуальность диссертационной работы Хазовой Е.В., цель которой обозначена как «разработать стратегию эндотипирования пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сопутствующей патологией по клинико-генетическим характеристикам для стратификации сердечно-сосудистого

риска», открывающей новые перспективы для концептуального подхода по выделению фенотипических кластеров пациентов с ХСН ишемического генеза по ряду клинических и генетических данных.

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

Работа одобрена локальным этическим комитетом, выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Научная работа представляет собой комплексное клинико-генетическое исследование с оригинальным дизайном проспективного исследования, изложенного в методической части диссертации, обуславливая логичность изложения и достоверность полученных результатов.

Достоверность полученных в работе Хазовой Е.В. данных обосновывается достаточным числом пациентов с ХСН ( $n=517$ ), использованием современных и информативных лабораторных, инструментальных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам. Сбор информации о достижении пациентами конечных точек, обработка данных выполнены автором корректно, на высоком методическом уровне с использованием лицензионных программ, что позволило получить объективные данные. Осуществлялась описательная статистика, исследовались ассоциации по отношению шансов, однофакторный анализ прогностических предикторов по модели пропорциональных рисков Кокса с определением 95% доверительного интервала, выживаемость визуализировалась в виде кривых Каплана-Майера, пороговый уровень показателя определялся ROC-анализом, идентификация групп пациентов – неконтролируемым кластерным анализом. Таким образом, репрезентативность выборки, корректность статистической обработки и интерпретации полученных данных позволяют сделать вывод об объективности результатов. Научные положения и выводы адекватны материалам исследования, согласуются с его целью и задачами. Практические рекомендации, данные автором, являются научно обоснованными.

### **Научная новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Проведенное Хазовой Е.В. диссертационное исследование имеет научную новизну. Впервые у пациентов с ХСН ишемической этиологии, включая группы пациентов с ХБП, ХОБЛ, СД получены новые данные о распределении аллелей и генотипов *IL6* rs1800795 C/G, *IL1 $\beta$*  rs1143634 G/A, *TNF* rs1800629

G/A, *СЕТР* rs247616 C/T, *ZBTB17* rs10927875 C/T, а также определен их вклад в формирование фенотипа и 5-летний прогноз. Определена генетическая детерминированность неблагоприятного липидного и воспалительного профиля, структурно-геометрического ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП, ХОБЛ, СД.

В ходе проведенного исследования были идентифицированы прогностические маркеры, ассоциированные с риском неблагоприятного исхода ХСН у пациентов с различной величиной фракции выброса левого желудочка, сопутствующей внесердечной патологией и генотипом. Разработан и зарегистрирован «Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца» (патент на изобретение RUS 2828974 от 21.10.2024) в течение 5 лет, включающий определение полиморфизма rs1143634 гена *IL-1β*.

Определен пороговый уровень высокочувствительного С-реактивного белка, позволяющий прогнозировать риск смертельного исхода, достижения комбинированной конечной точки у пациентов с ХСН ишемического генеза, а также при сопутствующих ХБП и ХОБЛ.

Впервые на основе интеграции клинических, лабораторных, инструментальных и генетических данных выделены кластеры пациентов с ХСН ишемической этиологии с последующей оценкой риска достижения конечных точек в течение 5 лет.

### **Практическая значимость работы и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты исследования расширяют представления о генетической детерминированности фенотипа ХСН ишемической этиологии, в том числе при наличии коморбидных состояний, что позволяет дифференцированно подходить к прогнозированию отдаленных исходов в данной когорте пациентов. Особое значение с позиции внедрения в реальную клиническую практику имеет предложенный автором алгоритм, основанный на выделении фенотипов пациентов, отражающий активно внедряемый в последние годы персонализированный подход.

Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов, практические рекомендации и выводы автора представляют интерес для терапевтов и кардиологов, наблюдающих больных с хронической сердечной недостаточностью. Результаты исследования

используются для повышения знаний у студентов и ординаторов ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова (Чебоксары), ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Медицинского университета «Реавиз» (Самара), а также позволяют стратифицировать риск отдаленного прогноза пациентов с ХСН, наблюдающихся в медицинских организациях г. Казани, г. Самары.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация структурирована и оформлена в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011, написана на 332 страницах грамотно составленного и легко читаемого машинописного текста. Диссертационная работа содержит введение, обзор литературы, главу материал и методы исследования, шесть глав с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, иллюстративного материала. Работа достаточно иллюстрирована и содержит 149 таблиц, 60 рисунков и 3 приложения, что значительно облегчает восприятие материала. В диссертационной работе проанализировано 354 источника литературы, включая 117 работ отечественных и 237 иностранных авторов.

Во введении автором подчеркивается актуальность работы, излагаются предпосылки формирования цели и задач исследования, которые четко сформулированы, отражают суть раскрываемой проблемы. Кроме того, в этом разделе представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, данные о степени достоверности работы, личном участии автора, апробации работы и внедрении ее в практическое здравоохранение, а также о публикациях результатов исследования. В обзоре литературы автор демонстрирует широкий научный кругозор, эрудицию и аналитическое мышление опытного исследователя, в полной мере отразив современные научные взгляды по теме диссертационной работы. Текст работы изложен понятным языком, стилистически верно выстроен, что позволяет автору максимально точно раскрыть исследуемую научную проблему и степень ее разработанности. Вторая глава диссертации посвящена материалу, методам и дизайну исследования, детальному описанию методов статистической обработки данных, что позволяет оценить их современность и корректность применения. В третьей главе описаны поло-возрастные особенности пациентов с ХСН,

охарактеризованы клинические портреты пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП, ХОБЛ, СД. Четвертая глава посвящена исследованию генетической компоненты: распределение генотипов, клиническая характеристика пациентов с ХСН с учетом коморбидного состояния и генотипа изучаемых генов. Глава 5 раскрывает особенности структурно-геометрического ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП, ХОБЛ, СД и их генетическую детерминированность. В главе 6 изучалась выраженность вялотекущего воспаления и параметры белкового профиля пациентов с ХСН с учетом генотипа и сопутствующей патологии. В седьмой главе представлена структура достижения конечных точек пациентами с ХСН, в том числе при сопутствующих ХБП, ХОБЛ, СД, в зависимости от генотипа, выраженности относительного воспалительного риска, величины фракции выброса левого желудочка. Определены переменные, влияющие на достижение конечных точек, в том числе посредством пропорционального риска Кокса; используя ROC-анализ, установлены пороговые значения количественных признаков, позволяющие прогнозировать сердечно-сосудистое событие у пациента с ХСН. В главе 8 автор провела интеграцию клинико-генетических переменных и используя неконтролируемый кластерный анализ выделила 2 кластера пациентов с ХСН, отличающихся не только фенотипами и генотипами, но и 5-летним прогнозом. В заключении приводится подробное и логичное обсуждение полученных результатов исследования и сопоставление их с имеющимися в мировой литературе данными.

Автором четко сформулированы выводы исследования, соответствующие задачам, а также практические рекомендации, обоснованные полученными результатами. Замечаний по оформлению текста, таблиц и рисунков к диссертации нет. Наличие богатого иллюстративного материала позволяет наглядно продемонстрировать полученные данные и способствует их всестороннему анализу. На основании вышеизложенного ясно, что диссертационная работа Хазовой Е.В. проведена на высоком методическом уровне, является чрезвычайно актуальной и позволяет определить значимые характеристики пациента с ХСН, в т.ч. при наличии коморбидных состояний, в интеграции с различными формами существования генов, имеющих значение в стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН в 5-летнем периоде наблюдения.

**Личный вклад автора** заключается в определении актуальности, степени разработанности научной проблемы, разработке дизайна исследования, сборе информации, создании и регистрации «Базы клинических данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии для определения риска возникновения неблагоприятного исхода в течение 5 лет» № 2022623080 от 24.11.2022 г. Е. В. Хазовой лично проведен аналитический обзор литературы, сформулированы цель, задачи исследования, проанализированы клиничко-генетические данные путем их статистической обработки, оформлены главы диссертации, подготовлены к печати публикации, сформулированы выводы, практические рекомендации, определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Автором подготовлены и опубликованы 38 работ, в т.ч. в авторитетных научных журналах, включенных в Перечень Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России – 17 статей, из них в журналах ВАК (K1-K2/RSCI) – 13, в журналах, индексируемых в Scopus – 11 статей. Зарегистрированы 2 результата интеллектуальной деятельности: 1 патент на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных. Все опубликованные работы в полной мере отражают содержание и результаты научной работы и позволяют использовать полученные данные для науки и практики. В ходе выполнения диссертационного исследования результаты неоднократно докладывались Хазовой Е.В. на ведущих российских и международных конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний по основным положениям и оформлению диссертации не возникло. В работе встречаются единичные стилистические, синтаксические и орфографические ошибки, которые не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Автореферат отражает все этапы проведённого исследования является информативным, кратким отражением диссертации.

В качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Как вы считаете, перспективно ли изучение частоты встречаемости полиморфизма генов у пациентов с ХСН с учетом величины фракции выброса левого желудочка?

2. Чем может быть объяснена ассоциация генотипа ТТ гена *IL-1 $\beta$*  с частой госпитализацией по причине декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с ХСН с сопутствующим СД?

## Заключение

Диссертация Хазовой Елены Владимировны на тему «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование)», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора О.В. Булашовой, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной проблемы современной кардиологии, раскрывающее стратегию формирования траектории хронической сердечной недостаточности в т.ч. в коморбидности с ХБП, ХОБЛ, СД в условиях реальной клинической практики путем определения генетического и воспалительного профиля, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. с изменениями Постановления Правительства РФ №1382 от 16.10.2024 г. предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Хазова Е.В. заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, директор ИКМ,  
заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней №1 ИКМ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
(Пироговский университет)

07.02.2025

Арутюнов Григорий Павлович

Подпись Г.П. Арутюнова заверяю:  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
(Пироговский университет)  
канд. мед. наук, доцент



Демина Ольга Михайловна