

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шапошника Игоря Иосифовича на диссертацию Хазовой Елены Владимировны на тему «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование)», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

1. Актуальность избранной темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих патологических состояний и является в настоящее время ведущей причиной смертности, летальности и потери трудоспособности как в нашей стране, так и во всём мире. Вследствие выраженной полиморбидности ХСН протекает со значительной вариабельностью в различных клинических ситуациях. Существенную роль при этом имеет, по-видимому, исходный генетический фон, способный в какой-то мере объяснить столь выраженное разнообразие клинико-лабораторных и инструментальных проявлений ХСН, а также её исходов.

К настоящему времени накоплено достаточно данных о вкладе генов-кандидатов сердечно-сосудистого риска или так называемой генной сети в формирование клинического фенотипа ХСН. Выделенные гены кодируют структурно-функциональную организацию белков ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем, участвуют в контроле обмена липидов, белков эндотелиальной функции, системного воспаления и вносят свой вклад в формирование гипертрофии миокарда. Однако, актуальной остаётся проблема перехода от ассоциаций генетических полиморфизмов и заболеваний к выяснению причинно-следственной связи интегрального клинико-генетического портрета пациента и течения ХСН в совокупности с сопутствующими заболеваниями.

Исходя из вышеизложенного, тема диссертационной работы Хазовой Е.В., направленная на выяснение роли эндотипирования больных с ХСН и коморбидными заболеваниями по клинико-генетическим характеристикам с целью стратификации кардиоваскулярного риска, представляется весьма актуальной и своевременной для выполнения.

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

Степень обоснованности основных положений диссертационного исследования, выполненного Хазовой Е.В., подтверждается прежде всего хорошо продуманным дизайном работы. Согласно критериям доказательной медицины, исследование характеризуется как открытое, проспективное и наблюдательное. Оно включало в себя два этапа. На первом этапе было обследовано 517 пациентов как с изолированной ХСН, так и в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП), хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), сахарным диабетом. Группа генетического контроля включала в себя 122 пациента с исследованием пяти генов-кандидатов, участвующих в процессах воспаления, апоптозе, обмене белков и липидов. На втором этапе была проведена идентификация кластеров и оценка достижения конечных точек в течение пяти лет.

С другой стороны, обоснованность выводов и рекомендаций в оппонируемой диссертационной работе обосновывается комплексным клинико-инструментальным и генетическим подходом, достаточным периодом наблюдения, репрезентативностью выборки, исследованием пяти полиморфизмов генов, направленных на поиск информативных предикторов неблагоприятного исхода ХСН в течение 5 лет.

Полученные результаты обследования пациентов обработаны с клинических позиций современными методами вариационной статистики с использованием лицензионного программного обеспечения, что также свидетельствует о достаточно высокой обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность выдвинутых научных положений в выполненной Хазовой Е.В. диссертационной работе обосновывается прежде всего надёжной верификацией диагнозов изучаемой патологии, которая проведена с помощью современных исследовательских методик. Так, клиническое обследование включало в себя физикальные методы, ЭКГ и ЭхоКГ по стандартному протоколу, а также весь комплекс лабораторных и инструментальных исследований. Группа генетического контроля соответствовала пациентам с ХСН по этническому составу.

Новизна научных положений в диссертационной работе определяется тем обстоятельством, что впервые получены данные о распределении аллелей и генотипов полиморфизмов провоспалительных генов, гена переносчика эфира холестерина, гена-кандидата развития ремоделирования сердца при ХСН с учётом пола и коморбидности. Впервые идентифицированы генетические детерминанты структурно-геометрического ремоделирования миокарда при ХСН ишемического генеза в коморбидности с ХБП, ХОБЛ и СД. Установлены ассоциации полиморфизмов исследуемых генов с 5-летним прогнозом больных ХСН с сохранённой фракцией выброса крови из левого желудочка. В результате 5-летнего проспективного наблюдения впервые получены данные о пороговом уровне высокочувствительного С-реактивного белка, позволяющие прогнозировать при ХСН смертельный исход от всех причин. Достаточно убедительно выделены 2 прогностических кластера пациентов с ХСН ишемической этиологии.

Новизна сформулированных научных положений представляет теоретическую основу для совершенствования интегрального клинико-генетического подхода в определении отдалённого прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с последующей оптимизацией терапевтической тактики в выделенных кластерах. Таким

образом, автором работы установлено, что интегральная оценка клинико-генетических данных позволяет сформировать кластеры больных ХСН с определённым прогнозом.

4. Оценка практической значимости диссертации.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что выявленное носительство определённых генотипов ассоциировано с повышением риска смерти от всех причин, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также с риском смертельного инсульта при сопутствующей хронической болезни почек и острой декомпенсации сердечной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом. Важным для практической деятельности явилось выявленное в данном исследовании значение генотипирования полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* и при наличии ТТ генотипа необходимость проводить углублённое диспансерное наблюдение. В работе убедительно показано, что у больных с ХСН необходимо учитывать пороговые значения высокочувствительного С-реактивного белка, так как риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистого события повышался при его значении 3,07 мг/л, риск достижения комбинированной конечной точки (смертельное и несмертельное сердечно-сосудистое событие) при сочетании ХСН с ХБП – от 2,5 мг/л, при сочетании ХСН и ХОБЛ – от 1,47 мг/л и выше.

5. Оценка содержания диссертации, её завершённости, публикации автора.

Диссертационная работа изложена на 332 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу с материалами и методами исследования, 6 глав данных собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы содержит 354 источника, датированных преимущественно последними 5-7 годами. Работа иллюстрирована 149 таблицами, 60 рисунками и 3 приложениями.

Обзор литературы написан в критическом плане, достаточно полно освещает проблему ХСН в клинико-генетическом аспекте. Заключение по обзору литературы убедительно обосновывает актуальность и целесообразность предпринятого автором диссертационного исследования. В главе, посвящённой изложению материала и методов исследования, дана подробная характеристика обследуемого контингента больных, а также их клинико-лабораторного статуса. Особое внимание уделено выявлению полиморфных генов-кандидатов. Следует отметить, что все выполненные в диссертации исследования, а также их анализ проведены в соответствии с актуальными российскими и международными рекомендациями. При статистической обработке полученного массива данных использованы современные методы математического анализа, которые применены с клинических позиций, исходя из цели и задач диссертационной работы.

Последующие 6 глав исследования, представленного к защите соискателем, посвящены клиническим портретам больных с ХСН и коморбидной патологией в тесной взаимосвязи с выявлением генетических полиморфизмов. Особый интерес представляют оценки относительного риска сердечно-сосудистых событий и отдалённые исходы больных с ХСН, что позволило автору установить пятилетний прогноз при ХСН и коморбидной патологии. В заключительной главе 8 представлен кластерный анализ клинико-генетических параметров пациентов с ХСН. Все приведенные в диссертационной работе результаты изложены в строгой последовательности, сведены в таблицы с вычислением необходимых математических ожиданий. Диссертация написана ясным литературным языком, легко читается и хорошо выверена в отношении орфографических и стилистических ошибок.

Заключение по диссертации содержит обсуждение полученных результатов в сопоставлении с данными мировой литературы по изучаемому вопросу. Следует отметить, что все сформулированные диссертантом выводы логично вытекают из представленного материала. Практические

рекомендации изложены в редакции, пригодной для использования в реальной клинической практике. Список иллюстративного материала и 3 приложения удачно дополняют весь пул изложенных данных.

Принципиальных замечаний при чтении и анализе диссертационной работы, выполненной Хазовой Е.В., не возникло. Имеется лишь необходимость задать автору несколько уточняющих вопросов:

1. В диссертации изучалась сопутствующая патология пациентов с ХСН. Чем был обусловлен выбор коморбидных состояний?
2. Все изученные Вами сопутствующие состояния являются нозологическими единицами за исключением хронической болезни почек, которая является функциональным диагнозом. Какие нозологии стоят за этим термином?
3. Проводилась ли внешняя валидация полученных прогностических моделей в выделенных кластерах?
4. Как можно объяснить полученные в работе значения вчСРБ в отношении развития сердечно-сосудистых событий у разных категорий больных?

Таким образом, диссертационная работа, представленная к защите Хазовой Е.В., представляет собой широкомасштабное современное исследование о роли клинико-генетического анализа при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН и коморбидной патологией. По своему замыслу, актуальности, широте поставленных задач и полученных результатов исследование соответствует уровню докторской диссертации.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию машинописного текста работы. 38 работ автора, в т.ч. 17 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для публикаций ВАК Минобрнауки РФ, хорошо известны врачам-кардиологам и научным сотрудникам, занимающимся разработкой данной проблемы.

Заключение. Диссертация, выполненная Хазовой Еленой Владимировной на тему «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование)» на соискание учёной степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы по оптимизации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и коморбидной патологией с клинико-генетических позиций, имеющей существенное значение для развития кардиологии. Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции (№1382 от 16.10.2024 г.), а её автор достоин присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, главный кардиолог-аритмолог МЗ РФ по Уральскому ФО, почётный кардиолог России, доктор медицинских наук, профессор

Шапошник Игорь Иосифович *Шапошник*
07 марта 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092 Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64 +7-351-232-73-71 www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru