

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Бойцов С.А.



«30» сентября 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Хазовой Е.В. «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы исследования

Исследование молекулярно-генетических причин коморбидности у гетерогенного пула пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является актуальным направлением современной медицины. Установление генетических особенностей пациентов с ХСН и их связь с клиническими показателями представляется перспективным для стратификации риска наступления сердечно-сосудистых осложнений и поиска эффективной тактики ведения пациентов с ХСН.

Анализ литературы по изучению однонуклеотидных полиморфизмов (*IL6* rs1800795, *TNF* rs1800629, *IL1β* rs1143634, *CETP* rs247616, *ZBTB17* rs10927875) свидетельствуют об их потенциальном вкладе в патогенез атеросклероза, в стимуляцию апоптоза кардиомиоцитов и кардиального фиброза, гипертрофии и

ремоделирования миокарда, в развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. Учитывая мультифакториальность ХСН, неоднозначность генетических ассоциаций с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в различных популяциях и этнических группах целесообразным представляется дальнейший анализ функциональной значимости генетических полиморфизмов с учетом клинических показателей, модифицируемых факторов риска, сопутствующих состояний у пациентов с ХСН.

В настоящее время для ранжирования доказательной базы и выделения групп пациентов с ХСН с предпочтительными стратегиями терапевтических подходов проводят стратификацию по величине фракции выброса левого желудочка. Однако, согласно современным представлениям, для определения фенотипа конкретного пациента деление исключительно по величине фракции выброса левого желудочка недостаточно (Cleland J.G. et al., 2014). Учитывая частое наличие у пациентов ХСН экстракардиальной патологии, вносящей значимый вклад в клинический портрет пациента и темп прогрессирования ХСН, целесообразным, по данным ряда авторов, представляется включать эти данные при выделении фенотипов (Potabashniy V.A., 2018). Для идентификации групп пациентов со сходными клиническими признаками и потенциально однородным по эффективности ответом на медикаментозную терапию может применяться неконтролируемый иерархический кластерный анализ.

В связи с вышеизложенным актуальность и своевременность диссертационного исследования Е. В. Хазовой «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование)», направленного на оценку риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН ишемического генеза, а также при ХСН в коморбидности с хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом (СД), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) не вызывает сомнений.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые проведено генотипирование пациентов с ХСН ишемического генеза, в том числе при сопутствующих ХБП, ХОБЛ и СД с определением распространенности генотипов провоспалительных генов (rs1800795 гена *IL-6*, rs1800629 гена *TNF*, rs1143634 гена *IL-1 β*), гена белка-переносчика эфира холестерина (rs247616 гена *CETP*), гена-кандидата развития ремоделирования сердца (rs10927875 гена *ZBTB17*) в сравнении с группой контроля. Определены фенотипы ХСН, учитывающие генетический и липидный профили, выраженность воспаления, тип структурно-геометрического ремоделирования миокарда, сопутствующие внесердечные состояния.

Исследованы клинические и генетические предикторы 5-летнего прогноза пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП, ХОБЛ, СД в реальной клинической практике. Разработан «Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца» с регистрацией патента на изобретение № 2828974.

Определены пороговые значения высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), позволяющие прогнозировать исход пациентов с ХСН с сопутствующими ХБП и ХОБЛ.

Используя кластерный анализ пациентов с ХСН по 44 переменным, идентифицированы 2 кластера, отличающиеся рядом клинико-генетических параметров и 5-летним прогнозом.

Значимость, полученных соискателем результатов для развития медицинской науки и практики

Результаты диссертационной работы Хазовой Е. В. наряду с теоретическим значением имеют несомненную научно-практическую направленность. Автором определены факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением ХСН, а также ХСН в сочетании с ХБП и ХОБЛ, разработаны модели прогнозирования исходов. Полученные данные о пороговом уровне вчСРБ у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП и ХОБЛ

дополняют научные представления о его прогностическом значении и открывают возможность к пациент-ориентированному подходу в реальной клинической практике. Выявленные ассоциации полиморфизмов rs247616 гена *CETP* с липидным профилем и rs1143634 гена *IL-1 β* – с относительным воспалительным риском позволяют идентифицировать группы повышенного риска развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Установленная связь типов ремоделирования левого желудочка с генотипами пациента с ХСН расширяет представления о функциональной значимости изученных полиморфизмов (rs1800795 гена *IL-6* , rs1800629 гена *TNF* , rs1143634 гена *IL-1 β* , rs247616 гена *CETP* , rs10927875 гена *ZBTB17*).

**Рекомендации по использованию результатов и выводов,
приведенных в диссертации**

Автором предложен алгоритм, позволяющий прогнозировать неблагоприятное течение ХСН, в том числе при сопутствующих ХБП, ХОБЛ, СД по результатам генотипирования и мониторинга уровня вчСРБ. Рекомендации, разработанные диссертантом, используются в работе ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани, ГАУЗ «Клиническая больница №2» г. Казани, ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» г. Казани, лечебно-диагностическом процессе Клиник Медицинского университета «Реавиз» (Самара). Кроме того, результаты исследования внедрены в образовательный процесс ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н.Новгород), ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова (Чебоксары), Медицинского университета «Реавиз» (Самара).

**Достоверность полученных результатов, обоснованность научных
положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа представляет собой фундаментальное многолетнее исследование, выполненное в рамках научной темы кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский

ГМУ Минздрава России «Фундаментальные основы развития и клинического течения заболеваний сердечно-сосудистой системы».

Диссертация Хазовой Е.В. характеризуется тщательно спланированным дизайном исследования, репрезентативностью выборки – 517 пациентов старше 18 лет с ХСН ишемического генеза. Для достижения поставленной цели автором сформулировано 7 задач, отражающих этапы работы.

Сбор информации о пациентах и обработка данных выполнены Хазовой Е.В. на высоком методическом уровне. Методы статистического анализа современные, применялись корректно в лицензионных программах. Автор использовал параметрические и непараметрические методы описательной статистики, ROC-анализ, кластерный анализ, изучил 5-летнюю выживаемость пациентов с построением кривых Каплана-Майера, провел факторный анализ посредством регрессии Кокса. Результаты исследования представлены в текстовом, табличном или графическом виде в доступной форме. Объем выборки, статистическая обработка и интерпретация полученных данных позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а выводы – обоснованными и основательными.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Структура и оформление диссертации соответствуют ГОСТ 7.0.11-2011. Диссертация изложена на 332 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материала и методов, 6 глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, списки сокращений и иллюстративного материала. Список проанализированной автором литературы представлен 117 отечественными и 237 зарубежными источниками. Диссертация иллюстрирована 149 таблицами, 60 рисунками, 3 приложениями.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности проблемы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, методология и методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы. В обзоре литературы детально освещаются проблемы коморбидности ХСН, роли

низкоинтенсивного воспаления, функциональной значимости полиморфизмов изучаемых генов и их ассоциации с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В главе материал и методы описаны дизайн исследования, методики, применяемые при обследовании пациентов, включенных в исследование. В третьей главе отражены результаты собственных наблюдений и приведены особенности фенотипов, включая лабораторно-инструментальные показатели пациентов с ХСН в коморбидности с ХБП, ХОБЛ, СД. В четвертой главе представлены результаты генотипирования и их связь с клиническими параметрами пациентов с ХСН ишемического генеза, а также при ХСН в коморбидности ХБП, ХОБЛ, СД. В пятой главе проанализированы параметры эхокардиографии в ассоциации с молекулярно-генетическим статусом пациента с ХСН, в т. ч. с сопутствующими ХБП, ХОБЛ, СД. В шестой главе автор изучает параметры протеинограммы, выраженность низкоинтенсивного воспаления в когорте пациентов с ХСН, включая анализ с учетом генотипа и сопутствующей внесердечной патологии. В седьмой главе проводится анализ исходов пациентов с ХСН в течение 5 лет, наблюдавшихся в реальной клинической практике, используя статистические методы (факторная модель пропорциональных рисков Кокса, ROC-анализ, логистическая регрессия) определены переменные, влияющие на достижение той или иной конечной точки. Кроме того, в седьмой главе представлен анализ исходов в зависимости от коморбидного статуса (наличие ХБП, ХОБЛ, СД), генотипа, провоспалительного фона, сократительной способности миокарда. В восьмой главе автор интегрирует клинические, генетические данные пациентов с ХСН посредством кластерного анализа, оценивает дискретность кластеризуемых переменных, сравнивает фенотипы и прогноз в выделенных кластерах. В заключении обсуждаются полученные результаты и сопоставляются с данными иностранных и отечественных исследований. Приведенные в тексте таблицы и рисунки придают диссертационной работе законченность, усиливают её информативность. Выводы и практические рекомендации представляют собой закономерно следующие из результатов работы итоги.

Автореферат полно отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011 Национальный стандарт Российской Федерации «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Результаты диссертационного исследования полно отражены в 38 научных работах, в том числе 17 – в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ, из которых 13 статей в журналах ВАК категорий К1-2, 11 – в журналах, индексируемых в Scopus. Автором получены свидетельство о государственной регистрации базы данных и патент на изобретение.

Таким образом, диссертация Хазовой Елены Владимировны представляет собой результат целенаправленного научного поиска, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты. Принципиальных замечаний и возражений по работе нет. Имеются отдельные стилистические погрешности, которые не носят принципиального значения и не снижают высокую ценность проведенного диссертационного исследования.

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, представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, решающей научную проблему современной кардиологии – пациент-ориентированный подход к прогнозированию риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сопутствующей некардиальной патологией (ХОБЛ, ХБП, СД). Актуальность, научная новизна, объём

исследования, а также значение работы для теоретической и практической медицины отвечают требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1382 от 16 октября 2024 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а автор диссертации, Хазова Е. В., достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.1.20. Кардиология.

Диссертационная работа и отзыв о научно-практической ценности обсуждены на заседании отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания № 01 от «29» января 2025 г.).

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела заболеваний миокарда
и сердечной недостаточности,
руководитель экспертного центра
по амилоидозу сердца

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
заслуженный деятель науки Российской Федерации



С. Н. Терещенко

Подпись профессора С.Н. Терещенко заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А. А. Скворцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А,
т. 8-800-707-44-19, 8-495-150-44-19,
<https://www.cardio.ru/>, info@cardioweb.ru.