

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Лариной Веры Николаевны
на диссертационную работу Пономаревой Ольги Владимировны на тему:
«Комплексная оценка и прогноз у пациентов с кардиоренометаболическим
синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной
фракцией выброса», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

По данным последних эпидемиологических исследований хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является крайне распространенным клиническим синдромом. При этом большинство пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), $\geq 50\%$. Данный фенотип сердечной недостаточности характеризуется коморбидностью, высокой частотой летального исхода и повторных сердечно-сосудистых госпитализаций. ХСНс сохраненной ФВЛЖ (ХСНсФВ) остается сложным синдромом в современной медицине: его верификация в реальной клинической практике нередко затруднена, доказанная польза терапии менее выражена, чем при ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ). Это отражает высокую нагрузку на систему здравоохранения в виде повторных госпитализаций, снижения качества жизни и неблагоприятного прогноза.

С целью оптимизации ведения пациентов (в парадигме персонифицированной медицины) отдельный интерес представляет фенотипирование ХСНсФВ, что в дальнейшем может способствовать появлению новых терапевтических решений, пониманию факторов неблагоприятного исхода у таких пациентов.

При неуклонном росте распространенности в популяции случаев ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, дислипидемии, хронической болезни почек (ХБП), формирующих кардиоренометаболический синдром (КРМС), также возрастает и число пациентов с ХСНсФВ. Патофизиологическими механизмами ХСНсФВ при КРМС являются миокардиальный фиброз (МФ), окислительный стресс, метаболическое воспаление. Несмотря на множество исследований, посвященных

проблемам КРМС и ХСНсФВ, актуальным остается поиск лабораторных и инструментальных предикторов неблагоприятного прогноза у таких пациентов.

Научная новизна исследования

Выполнено клиническое фенотипирование госпитализированных пациентов с ХСНсФВ с использованием кластерного анализа и выделением отдельных профилей (ретроспективный этап исследования). Показано, что сочетание КРМС и ХСНсФВ достигает 69,9%. Установлено, что у пациентов с КРМС и ХСНсФВ частота комбинированной конечной точки (ККТ) в течение 24 месяцев была ниже, чем у пациентов с ФВЛЖ $\leq$ 49%.

Особую научную значимость имеет проспективная часть исследования, в рамках которой проведена комплексная оценка пациентов с КРМС и ХСНсФВ с анализом демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных параметров, а также медикаментозной терапии и приверженности к ней. Дополнительно был выполнен анализ с учетом половых различий и принадлежности к амбулаторной либо стационарной подгруппе. Для сравнения биомаркеров была сформирована контрольная группа лиц, сопоставимых по полу и возрасту, но без признаков КРМС и ХСН.

У пациентов с КРМС и ХСНсФВ выявлено повышение уровней N-концевого пропептида натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), галектина-3 и карбоксиметиллизина (CML), при этом снижение фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 α) и альфа-галактозидазы А (α -Gal A) относительно группы сравнения. Установлены значимые взаимосвязи между исследованными биомаркерами и клинико-инструментальными характеристиками, что позволяет глубже понять патогенетические механизмы заболевания.

Настоящее исследование выявило предикторы неблагоприятного исхода при КРМС и ХСНсФВ, которые ранее были недостаточно изучены в данной когорте пациентов. На основании этого представлены математические модели, предсказывающие риск сердечно-сосудистой госпитализации через 6 и 12

месяцев у больных с КРМС и ХСНсФВ. Регрессионный анализ установил факторы, повышающие риск развития ККТ. Ими стали: мужской пол, госпитализация при включении в исследование, повторная госпитализация через 6 месяцев, увеличение дозы диуретиков в течение одного года наблюдения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации Пономаревой Ольги Владимировны, обеспечивается продуманным дизайном исследования с четко сформулированными целью и задачами работы, а также критериями включения/невключения. Достаточный объем клинического материала (изучено 215 медицинских карт госпитализированных пациентов в ретроспективной части, обследовано 110 пациентов, отобранных согласно введенным критериям, и 31 представителей группы сравнения в проспективной части работы) обеспечил формирование репрезентативной выборки.

Методы исследования, выбранные автором, соответствуют современным стандартам. Статистический анализ данных выполнен с использованием современных методов, адекватных характеру распределения переменных и поставленным задачам. Применение кластерного анализа, линейной и логистической регрессии, ROC-анализа, анализа выживаемости методом Каплана-Мейера, регрессионного анализа Кокса и других методов обработки данных обеспечило всестороннее исследование, позволившее получить полноценные результаты в соответствии с поставленными задачами.

Результаты представлены в логической последовательности, их интерпретация ясна и обсуждена в рамках соответствующей доказательной базы. Выводы убедительно аргументированы и полностью основаны на полученных данных. По результатам работы даны рациональные практические рекомендации, направленные на оптимизацию лечебно-диагностических мероприятий у

пациентов с КРМС и ХСНсФВ.

Внедрение результатов в практику

Результаты работы внедрены в практическую деятельность поликлиники и стационара ГБУ РО «Городская клиническая больница №11». Также используются в учебном процессе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России: на кафедре внутренних болезней, кафедре поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационной работы Пономаревой О.В. имеют значимость для науки и практического здравоохранения. Исследование продемонстрировало острую актуальность проблемы КРМС и ХСНсФВ, показав высокую распространенность данного фенотипа в реальной клинической практике. Доказано, что для верификации ХСНсФВ удобно пользоваться шкалой-алгоритмом H2FPEF, имеющей высокую клиническую и прогностическую ценность. Полученные данные диктуют необходимость активного выявления таких больных, их интенсивного наблюдения, оптимизации терапии и улучшения приверженности к ней.

Сравнительный анализ биомаркеров демонстрирует развитие МФ и других патогенетических состояний у таких пациентов, что может быть использовано для поиска новых терапевтических мишеней. Подробный анализ пациентов позволил выявить клинические, лабораторные, эхокардиографические факторы неблагоприятного исхода, разработать прогностические инструменты, предсказывающие вероятность повторной сердечно-сосудистой госпитализации.

Содержание работы, ее завершённость и оформление

Представленная диссертационная работа является цельным и логично выстроенным научным исследованием, отвечающим предъявляемым требованиям. На 170 страницах диссертации автор последовательно излагает

результаты работы, подкрепляя их 30 рисунками, 26 таблицами, 1 клиническим примером, что значительно облегчает восприятие материала. Полнота изучения темы и представления информации также обеспечивается анализом обширного списка литературы, включившего в себя 153 источника, как отечественных (46), так и зарубежных (107). Структура диссертации выдержана в соответствии с общепринятыми нормами, а содержание отражает глубину и всесторонность проведенного исследования. Оформление работы полностью соответствует установленным стандартам.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, четко формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну и практическую значимость работы.

Обзор литературы содержит всесторонний анализ различных исследований по проблеме КРМС и ХСНсФВ, демонстрирует глубокое понимание автором текущего состояния проблемы, основных направлений научных изысканий и существующих противоречий.

Во второй главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, общие характеристики когорты пациентов, критерии включения и невключения, а также методы обследования, примененные в работе. Автор детально представляет использованные методы статистического анализа, что позволяет оценить достоверность полученных данных.

Оригинальные результаты диссертационной работы представлены в четырех главах. Третья глава посвящена описанию характерных клинических черт, особенностей лечения и прогноза ХСНсФВ у пациентов, поступивших в кардиологический стационар. Методом кластерного анализа была установлена доля пациентов с признаками КРМС и ХСНсФВ. Данная глава демонстрирует результаты ретроспективной части исследования.

Главы четыре, пять и шесть представляют результаты проспективного этапа. Главы содержат подробную характеристику клинических, лабораторных и инструментальных особенностей пациентов с КРМС и ХСНсФВ, а также анализ

взаимосвязей между этими показателями. Оценены параметры качества жизни пациентов и приверженности к лечению с использованием разных опросников. Показаны результаты годичного наблюдения, выявлены причины смерти, предикторы неблагоприятного исхода в сроки 6 и 12 месяцев наблюдения, логистические модели прогнозирования.

Далее представлено обсуждение результатов, где проведен детальный анализ полученных данных, обоснованный отечественными и зарубежными исследованиями.

В разделе «Заключение» автор лаконично подводит итоги проведенного исследования, выделяя основные положения работы, акцентируя внимание на их научной и практической значимости.

Раздел «Выводы» строго резюмирует представленные результаты диссертационного исследования, сформулировав четкие ответы на поставленные задачи. Предложенные практические рекомендации стали логичным следствием полученных результатов, являясь полезным инструментом в улучшении тактики ведения больных с КРМС и ХСНсФВ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций, в том числе 5 статей – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus, 2 статьи – в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Web of Science. Получены свидетельства о государственной регистрации 2 программ для ЭВМ, 1 базы данных. Результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на авторитетных научно-практических конференциях различного уровня.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям
диссертации**

Автореферат диссертационной работы Пономаревой Ольги Владимировны на тему: «Комплексная оценка и прогноз у пациентов с кардиоренометаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса», в полном объеме отражает результаты и выводы диссертационного исследования и полностью соответствует основным стандартам и требованиям ВАК при Минобрнауки России.

Вопросы

Принципиальных замечаний нет. В рамках научной дискуссии к автору возникли следующие вопросы:

1. Пациенты с КРМС и ХСНсФВ недостаточно привержены терапии по данным опросников. Какими факторами это обусловлено и как возможно улучшить приверженность в данной когорте?
2. Контроль каких показателей у пациентов с КРМС и ХСНсФВ требует особого внимания в плане профилактики неблагоприятного исхода?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Пономаревой Ольги Владимировны «Комплексная оценка и прогноз у пациентов с кардиоренометаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Смирновой Елены Амишевной, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной научно-практической задачи – комплексной клинико-инструментальной оценки пациентов с КРМС и ХСНсФВ, с определением предикторов неблагоприятного исхода, что имеет важное значение для научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости

диссертационная работа Пономаревой О.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор работы, Пономарева О.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

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

«30» 06 2026 года

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



О.М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)).
Адрес организации: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. Официальный сайт организации <https://rsmu.ru/>, Адрес электронной почты организации: rsmu@rsmu.ru
Телефон организации: +7 (495) 434-14-22