

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Виллевальде Светланы Вадимовны 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

Диссертационная работа Пономаревой Ольги Владимировны посвящена одной из наиболее сложных и динамично развивающихся проблем современной внутренней медицины – хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в коморбидности с кардиоренометаболическим синдромом. Актуальность темы в свете новейших данных приобретает особую остроту, поскольку ставит перед исследователями ряд фундаментальных неясных вопросов, требующих безотлагательного решения. Прежде всего, сохраняется концептуальная неопределенность относительно самой природы хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Сегодня это состояние рассматривают не как изолированную кардиальную патологию, а как системный кардиометаболический синдром, в котором первичным драйвером выступает дисфункция висцеральной жировой ткани.

Критический пробел связан с фенотипической гетерогенностью хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Современные данные метаболомики убедительно свидетельствуют, что за единым диагнозом скрываются несколько феногрупп с различным прогнозом и, вероятно, различной чувствительностью к терапии. Однако четкие клинические и биомаркерные критерии для стратификации этих фенотипов в рутинной практике до сих пор не разработаны. Вопрос о том, как фенотипическая неоднородность влияет на прогноз и терапевтическую тактику у пациентов с сочетанной патологией, не решен.

Спектр используемых биомаркеров остается узким, неясно, насколько

интеграция биомаркеров в многомерные модели может повысить точность прогнозирования, особенно в группе пациентов с метаболическим синдромом, где механизмы окислительного стресса, воспаления, миокардиального фиброза патологически активированы.

Диссертационная работа Пономаревой О.В., выполненная с применением современных методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, вносит существенный вклад в решение этих проблем, что и определяет её безусловную научную и практическую актуальность.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Пономаревой О.В. имеют высокую степень обоснованности, что обусловлено рассчитанной выборкой, достаточной для получения достоверных результатов, гибридным дизайном исследования (ретроспективным и проспективным), использованием методов в соответствии с поставленными задачами.

В ретроспективной части исследования проанализированы клиничко-анамнестические данные, терапия и исходы 215 пациентов с сердечной недостаточностью. Группу проспективного наблюдения, сформированную с учетом сформулированных критериев включения/ невключения, составили 110 пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и кардиоренометаболическим синдромом. Обследование и ведение пациентов осуществлялось в соответствии с актуальными российскими клиническими рекомендациями. Наряду с этим, для решения поставленных задач дополнительно определены биомаркеры с диагностическим и прогностическим потенциалом, применен расширенный протокол эхокардиографического исследования, оценено качество жизни и приверженность к лечению с использованием валидированных опросников.

Важными достоинствами методологии работы является наличие группы сравнения из 31 участника без хронической сердечной

недостаточности и кардиоренометаболического синдрома, унификация условий и времени обследования пациентов, четкое обозначение конечных точек (переменных интереса) исследования и источников данных об исходах, достаточная для получения сведений о смертности и повторных госпитализациях длительность наблюдения (12 месяцев).

Автором использованы современные методы статистической обработки данных, в том числе кластерный анализ, ROC-анализ и бинарный логистический анализ, оценка выживаемости по Каплан–Мейеру, что повышает значимость и достоверность полученных результатов.

Обсуждение результатов исследования аргументировано. Полученные в работе выводы и практические рекомендации полностью основаны на собственных результатах и соответствуют цели и задачам исследования.

Научная новизна и достоверность исследования и полученных результатов

На основании кластерного анализа установлено, что доминирующим клиническим профилем пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в кардиологическое отделение многопрофильного стационара, является профиль кардиоренометаболического синдрома (69,9%). Пациенты с данным фенотипом характеризуются лучшим прогнозом в течение 24 месяцев по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка $\leq 49\%$.

При изучении панели биомаркеров выявлено, что для пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и кардиоренометаболическим синдромом характерно повышение уровней N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, галектина-3, карбоксиметиллизина и снижение фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, альфа-галактозидазы А относительно группы сравнения. Обнаружена связь изучаемых биомаркеров с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

В проспективном наблюдении установлены предикторы неблагоприятного исхода при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и кардиоренометаболическим синдромом, которые ранее были недостаточно изучены в данной когорте пациентов. Для каждого из количественных предикторов повторных госпитализаций по сердечно-сосудистой причине через 6 и 12 месяцев определены отрезные уровни. Установлены факторы, повышающие риск комбинированной конечной точки: мужской пол, госпитализация при включении в исследование, повторная госпитализация через 6 месяцев, необходимость интенсификации диуретической терапии в течение одного года.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертация Пономаревой О.В. имеет высокую научно-практическую ценность. Показана целесообразность использования шкалы H2FPEF не только для верификации сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, но и как прогностического инструмента. Выявленные изменения биомаркеров углубляют понимание патогенеза фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и кардиоренометаболическим синдромом и открывают новые научные перспективы поиска новых терапевтических мишеней.

На основании анализа динамики качества жизни, используемой медикаментозной терапии, приверженности пациентов к ней выявлены тенденции и взаимосвязи, демонстрирующие пробелы в ведении пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и кардиоренометаболическим синдромом.

Особого внимания заслуживает разработка математических моделей, предсказывающих вероятность сердечно-сосудистой госпитализации через 6 и 12 месяцев в группе пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и кардиоренометаболическим синдромом. Модели позволяют персонифицированно оценивать риск повторных госпитализаций и потенциально оптимизировать тактику ведения пациентов.

Представленные подходы используются в учебном процессе на кафедрах внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, а также внедрены в лечебно-диагностический процесс поликлиники и стационара ГБУ РО «Городская клиническая больница №11». Результаты исследования воспроизводимы и могут быть использованы в стационарном и амбулаторном звене системы здравоохранения в других субъектах Российской Федерации.

Полнота публикации результатов работы

Результаты диссертационного исследования Пономаревой О.В. апробированы в рамках выступлений на национальных и международных научных конференциях. 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 Web of Science. В рамках подготовки диссертации получены свидетельства о регистрации 2 программ для ЭВМ и 1 базы данных.

Содержание работы, ее завершённость и оформление

Структура работы соответствует традиционным требованиям, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, заключения, списка литературы. Диссертация изложена на 170 страницах компьютерного текста, проиллюстрирована 30 рисунками, 26 таблицами, 1 клиническим примером. Библиографический указатель содержит 153 источника, из них 46 отечественных, 107 зарубежных.

Во введении представлены актуальность работы, цель и задачи исследования, степень разработанности темы, научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор анализирует актуальные публикации по проблеме распространенности сердечной недостаточности с сохраненной

фракцией выброса и кардиоренометаболического синдрома, особенностях их патогенеза, современных подходах к диагностике и лечению. Сильной стороной этого раздела работы является систематизация данных в авторских рисунках и таблицах, формулирование ключевых пробелов в знаниях по данной теме, что позволяет аргументированно обосновать актуальность настоящего диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы» на высоком методическом уровне приведены критерии включения и невключения в исследование, описана его структура, формулы для расчета необходимого объема выборки, методы клинических, лабораторных и инструментальных исследований, статистической обработки данных. Обозначены ограничения исследования. Целесообразна более полная клиническая характеристика группы сравнения. Использование дополнительных групп сравнения (лица с кардиоренометаболическим синдромом без сердечной недостаточности, с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса без кардиоренометаболического синдрома), вероятно, позволило бы более глубоко интерпретировать полученные результаты по биомаркерам в аспекте их роли в патогенезе и прогнозировании исходов.

В четырех последующих главах отражены результаты собственных наблюдений. Анализ данных проведен в зависимости от половой принадлежности, амбулаторной и стационарной подгрупп. Описание клинического случая дополняет представление результатов. Полученные результаты обсуждены в сопоставлении с российскими и международными данными. В заключении обобщены результаты проведенного исследования. Намечены перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы соответствуют поставленным задачам и содержат конкретные результаты проведенного исследования. Практические рекомендации основываются на полученных результатах и имеют прикладной характер.

Автореферат соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, содержит основные положения диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При анализе представленной работы возникли вопросы, которые отражают интерес к выполненному исследованию и не снижают общую положительную оценку:

1. На основании полученных данных об уровне биомаркеров какие патогенетические механизмы формирования фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в сочетании с кардиоренометаболическим синдромом могут обсуждаться?
2. При проведении ROC-анализа обнаружено, что скорость клубочковой фильтрации $\leq 47,2$ мл/мин/1,73 м² является предиктором повторной госпитализации по сердечно-сосудистым причинам через 6 месяцев. Вместе с тем, согласно математической модели повышение скорости клубочковой фильтрации интерпретируется Вами как «упреждающий фактор неблагоприятного исхода». Поясните, пожалуйста, этот кажущийся парадокс.
3. Учитывая выявленные факторы, определяющие повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и комбинированную конечную точку, какие вмешательства могут быть предложены для улучшения клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и кардиоренометаболическим синдромом?

Заключение

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 завершенной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи – оптимизации тактики ведения пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и кардиоренометаболическим синдромом, учитывая выявленные факторы неблагоприятного исхода, что имеет важное значение для научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

По своей актуальности, методическому уровню, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Пономаревой О.В. соответствует всем требованиям, в том числе пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Пономарева О.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор


Светлана Вадимовна
Виллевальде

Подпись профессора С.В. Виллевальде заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А.

Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Александр Олегович Недошивин



«24» августа 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Телефон: +7(812)702-37-30, сайт <http://www.almazovcentre.ru>, e-mail fmrc@almazovcentre.ru