ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ложкиной Натальи Геннадьевны на диссертацию Витт Карины Николаевны «Клинические и лабораторно-инструментальные предикторы прогрессирования хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Хроническая сердечная недостаточность на протяжении многих лет остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем здравоохранения, определяя высокие показатели инвалидизации, повторных госпитализаций и смертности. При этом за последние два десятилетия структура сердечной недостаточности заметно изменилась: если ранее в клинической практике преобладали пациенты со сниженной фракцией выброса, то в настоящее время лидирующую позицию занимает сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Значимую роль в высокой распространенности СНсФВ имеет современная тенденция частой встречаемости коморбидных заболеваний: сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, а также пожилого возраста, которые относят как к факторам риска развития СНсФВ, так и предикторам неблагоприятного течения заболевания. Кроме того, коморбидная патология затрудняет своевременную диагностику заболевания и оценку индивидуального прогноза, что существенно затрудняет интерпретацию клинических и инструментальных данных.

Интерес к данному фенотипу сердечной недостаточности обусловлен не только ее высокой распространенностью, но и тем, что многие ключевые вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики и лечения данного фенотипа, до сих пор остаются недостаточно изученными.

Современная концепция патогенеза СНсФВ отводит ведущую роль системному субклиническому воспалению, ассоциированному с коморбидными состояниями, которое приводит к дисфункции эндотелия коронарного микроциркуляторного русла и последующему структурно-функциональному ремоделированию миокарда. В этом контексте особого внимания заслуживают пациенты с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий, у которых микрососудистая дисфункция выступает ключевым звеном заболевания. Данная категория больных длительное время воспринималась как прогностически благоприятная, однако накопленные данные свидетельствуют о высоком риске развития сердечной недостаточности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Вместе с тем инструменты стратификации риска для данной группы пациентов, учитывающие возможности современных визуализирующих методов и биомаркеры воспаления, до настоящего времени не разработаны, что обосновывает актуальность и своевременность темы диссертации К.Н. Витт.

Новизна научных результатов

Научная новизна работы определяется прежде всего тем, что автором впервые у больных СНсФВ и ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий исследован комплекс провоспалительных биомаркеров (GDF-15, IL-1β, IL-18, NLRP3) и оценен вклад отдельных звеньев воспалительного каскада в формирование неблагоприятного прогноза. Впервые показано, что у данной категории пациентов самостоятельное прогностическое значение в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при годичном наблюдении сохраняет GDF-15, что позволяет рассматривать этот биомаркер как интегральный показатель выраженности воспалительно-микрососудистого компонента заболевания.

Новыми являются данные, полученные автором при использовании расширенного протокола эхокардиографии с оценкой функции правых

отделов сердца. Впервые у больных СНсФВ и необструктивным атеросклерозом коронарных артерий продемонстрирована ассоциация дисфункции правых отделов сердца со снижением SpO_2 при проведении пробы на наличие симптома бендопноэ. Автором впервые показано, что более низкие значения SpO_2 при выполнении пробы характерны для пациентов с последующим неблагоприятным течением заболевания, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве прогностического критерия.

На основании многофакторного анализа автором впервые построена математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения СНсФВ, объединяющая разнородные по своей природе предикторы — длительность анамнеза артериальной гипертензии, наличие нарушений углеводного обмена, приверженность пациентов к лечению и концентрацию GDF-15, — и на ее основе разработан алгоритм стратификации больных на группы высокого, среднего и низкого риска при годичном наблюдении.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования и корректным применением методов статистического анализа данных. Для достижения репрезентативности результатов было обследовано 264 пациента, из которых 209 составили ретроспективный этап исследования, а 55 больных с СНсФВ на фоне ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий наблюдались проспективно в течение 12 месяцев. Дизайн исследования корректен, критерии включения и исключения обеспечивают однородность выборки.

Использованные диагностические исследования соответствуют современным данным: наряду с рутинным клинико-лабораторным

обследованием применялись расширенный протокол эхокардиографии с анализом функции правых отделов сердца и деформации миокарда, ультразвуковое исследование легких с подсчетом В-линий, исследования уровня провоспалительных биомаркеров (GDF-15, IL-1β, IL-18, NLRP3), а также оценка качества жизни, психоэмоционального статуса и приверженности к лечению с использованием опросников HADS, SF-36, Миннесотского опросника. Выбор методов статистической обработки адекватен характеру данных и поставленным задачам. Сформулированные автором положения и выводы опираются на первичную документацию и в полной мере ею подтверждаются, что позволяет считать полученные результаты достоверными.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Витт К.Н. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача по выявлению отдельных клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных маркеров у больных СНсФВ и ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями при годичном проспективном наблюдении.

В теоретическом плане работа углубляет представления о факторах, определяющих неблагоприятное течение СНсФВ у пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий, и аргументирует прогностическую роль биомаркера GDF-15 и симптома бендопноэ в этой когорте. Существенным вкладом является обоснование правомерности выделения данной категории больных в самостоятельную клиническую группу для изучения прогноза, что создает методологическую основу для дальнейших работ в области фенотипирования сердечной недостаточности.

Полученные данные расширяют знания о предикторах неблагоприятного течения СНсФВ и способны внести вклад в

прогнозирование и раннюю диагностику неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ и ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования

Результаты настоящей работы могут быть использованы в образовательном процессе (для подготовки кардиологов и терапевтов), а также при разработке программ по профилактике неблагоприятного течения СНсФВ и создании/валидации шкал риска развития неблагоприятных событий. Материалы диссертации целесообразно использовать в программах подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации — при обучении аспирантов и ординаторов по специальности «Кардиология», а также на кафедрах факультетской и госпитальной терапии, кардиологии, функциональной и клинической лабораторной диагностики образовательных организаций высшего образования. Результаты работы могут быть включены в лекционные курсы, посвященные патогенезу и диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, роли биомаркеров воспаления в кардиологии, современным ультразвуковым технологиям оценки функции правых отделов сердца и деформации миокарда, а также в семинарские занятия по методологии прогностических исследований. Полученные данные могут быть использованы при проведении научно-практических школ и конференций, а также при подготовке учебно-методических пособий и монографий по проблеме хронической сердечной недостаточности.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в планировании исследования и формировании концепции, осуществлял клиническое ведение пациентов с СНсФВ. Соискателем лично осуществлены формирование исследуемых групп, клиническое обследование и проспективное наблюдение пациентов,

организовано проведение лабораторного этапа с определением биомаркеров воспаления, создана и зарегистрирована база данных исследования. Статистическая обработка материала, включая построение многофакторной прогностической модели и разработку алгоритма стратификации риска, выполнена автором самостоятельно, как и интерпретация полученных данных, их сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований, формулирование выводов и практических рекомендаций. Автором лично подготовлены публикации по теме диссертации и представлены доклады на всероссийских и международных научных конференциях.

Структура и содержание диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями, изложена на 232 страницах и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов, две главы собственных результатов, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы; текст сопровождается 39 рисунками и 45 таблицами. Библиография насчитывает 245 источников (47 отечественных и 198 зарубежных), что говорит о хорошей проработке автором научной литературы по теме.

Введение построено логично: последовательно раскрыты актуальность, степень разработанности проблемы, цель и задачи, научная новизна и значимость работы, изложены методология и выносимые на защиту положения. Формулировки цели и четырех задач конкретны и внутренне согласованы.

Обзор литературы (глава 1) носит аналитический характер и охватывает ключевые аспекты проблемы — эпидемиологию, этиопатогенез и факторы риска СНсФВ, дисфункцию правых отделов сердца, вопросы

медикаментозной терапии и диагностики, значение натрийуретических пептидов, биомаркеров воспаления и качества жизни.

Глава материалов и методов (глава 2) изложена детально: приведены дизайн обоих этапов исследования, критерии отбора, клиническая характеристика больных, а также подробное описание примененных методов, включая лабораторные, инструментальные, психометрические и статистические. Раздел позволяет судить о корректности и воспроизводимости исследования.

Собственные результаты представлены в двух главах. В главе 3 проанализированы частота встречаемости и клинико-анамнестические особенности СНсФВ в реальной практике, возможности ультразвуковой диагностики и шкал H2FPEF и HFA-PEFF, а также особенности медикаментозной терапии. В главе 4 сосредоточены основные результаты проспективного этапа — предикторы неблагоприятного течения, гендерные особенности, значение качества жизни, психоэмоционального статуса, приверженности к лечению и маркеров воспаления, а также разработанные математическая модель прогнозирования и алгоритм стратификации риска. Материал изложен последовательно, наглядно иллюстрирован и убедительно аргументирован.

Глава обсуждения (глава 5) содержит тщательный анализ результатов исследования в сопоставлении с современными литературными данными. Заключение и выводы логически завершают работу, полностью отражая поставленные задачи. Практические рекомендации конкретны, выполнимы и могу быть использованы в практическом здравоохранении для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и персонифицированного подхода к ведению пациентов данного категории.

Диссертация написана грамотным языком, четко, последовательно, оформлена соответствующим образом.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20 (п. 3 – заболевания коронарных артерий сердца; п. 6 – атеросклероз; п. 13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией).

Полнота публикаций и соответствие автореферата

Основные результаты диссертации в достаточной степени отражены в печати: опубликовано 11 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях категории К1 из перечня ВАК и 5 тезисов конференций; получены патент на изобретение и свидетельство о регистрации базы данных. Результаты неоднократно докладывались на российских и международных научных форумах. Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертации и адекватно отражает ее основные положения, выводы и практические рекомендации.

При знакомстве с диссертацией возник ряд непринципиальных замечаний и вопросов дискуссионного характера.

Замечания

1. Проспективная выборка включает 55 пациентов и 23 комбинированных исхода. При таком объеме данных многофакторный отбор признаков и построение дерева классификации сопряжены с риском переобучения.
2. Состав комбинированной конечной точки неоднороден и преимущественно определяется ухудшением качества жизни.

Вопросы

1. Проводился ли анализ конечной точки без компонента ухудшения качества жизни? Сохранялись ли при этом направления ассоциаций и характеристики прогностических моделей?
2. Какую конкретную тактику наблюдения предлагается выбирать для каждой группы риска? Ожидается ли сохранение характеристик модели при иной структуре терапии, в частности при более широком применении ингибиторов SGLT2?
3. Какими визуализирующими стресс-методами подтверждалась ишемия миокарда? Изучались ли коронарная микрососудистая дисфункция и вазоспазм, и насколько однородной в этом отношении была исследованная когорта?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Витт Карины Николаевны «Клинические и лабораторно-инструментальные предикторы прогрессирования хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий» представляет собой самостоятельную, завершенную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научно-практическая задача кардиологии, связанная с совершенствованием прогнозирования неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и стратификации риска у соответствующей категории больных.

По уровню актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности полученных данных диссертация в полной мере отвечает требованиям пунктов 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Витт Карина Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:
Главный научный сотрудник, руководитель группы
«Клиническая и экспериментальная кардиология»
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной медицины»
доктор медицинских наук
(14.01.05 – кардиология),
профессор Наталья Геннадьевна Ложкина

30.10.2026г

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, дом 2. Телефон: +7 (383) 274-94-94; Электронная почта: director@frcftm.ru, сайт: https://frcftm.ru.

Личную подпись Н.Г. Ложкиной заверяю
Вед. специалист отдела кадров ФИЦ ФТМ
"30" октября 2026 г. подпись О.Б. Венидиктова

ОТДЕЛ КАДРОВ