

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Белова Бориса Сергеевича на диссертационную работу Петрова Вадима Сергеевича «Комплексная оценка клинической характеристики предикторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при десятилетнем наблюдении», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

### Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время отмечается снижение числа пациентов с острой ревматической лихорадкой и рост дегенеративных поражений клапанов сердца. Однако, распространенность хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) не снижается и сохраняется на уровне 22% среди клапанных пороков сердца. Неясным остается вопрос, связанный с нарастанием выраженности митрального стеноза у больных ХРБС, поскольку в литературе отмечается значительная вариабельность скорости прогрессирования этого порока, особенно у пациентов с высоким трансмитральным градиентом. Поэтому изучение динамики состояния пациентов с ревматическими пороками сердца является актуальной проблемой современной медицины.

Важным в оценке состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в настоящее время является изучение распространенности и выраженности синдрома обструктивного апноэ сна, который может увеличивать смертность у больных с ХСН, обусловленной гипертонической болезнью или коронарным атеросклерозом. Не меньшее значение имеет оценка функции внешнего дыхания, поскольку при ХСН значения спирометрии достаточно рано реагируют на начинающуюся сердечную декомпенсацию, в том числе правых отделов. Однако, вопросы применения спирометрии и выявления апноэ сна недостаточно изучены при митральном стенозе, также, как и особенности изменений эндотелиальной

функции, и распространенности атеросклероза сонных и коронарных артерий у таких пациентов.

Не менее интересным представляется изучение ЭКГ высокого разрешения, показатели которой меняются при образовании очагов ишемии или фиброза миокарда. Увеличение этих показателей связывают с нарастанием риска внезапной сердечной смерти. К увеличению числа жизнеугрожающих аритмий приводит и нарушение восприимчивости к вегетативным стимулам. В последнем случае можно использовать результаты изучения variability сердечного ритма. Это особенно важно при ХСН, когда происходит уменьшение симпатингибиторных и увеличение симпатозовбуждающих рефлексов.

Основная масса работ по проблеме ХРБС связана с хирургической коррекцией порока, а вопросам медикаментозной терапии пациентов и ее обоснованию у пациентов с клапанными пороками уделяется мало внимания. Единичные работы связаны с длительным наблюдением за пациентами а результаты этих исследований были получены достаточно давно, как например в Euro Heart Survey.

Все это определяет актуальность комплексной оценки состояния пациентов с ХРБС в динамике для определения подходов к правильной тактике ведения больных.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна заключается в том, что в работе впервые было проведено комплексное динамическое наблюдение за пациентами с ХРБС на протяжении десяти лет; выявлены наиболее важные предикторы, связанные с неблагоприятным исходом; определена скорость прогрессирования митрального стеноза; проведена оценка распространенности и динамики изменений функции внешнего дыхания; изучены изменения эхокардиографических показателей и ЭКГ высокого разрешения; проведена оценка распространенности эндотелиальной дисфункции и каротидного атеросклероза; изучено влияние медикаментозной терапии и хирургической

коррекции порока на течение ХРБС и оценен вклад методов лечения в выживаемость пациентов.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Все приведенные выводы и рекомендации в диссертационной работе обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования 464 лиц трудоспособного возраста.

В процессе проведения исследования были использованы современные, адекватные поставленным целям и задачам опросники, клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования, в том числе оценка единичных нуклеотидных замен. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ SPSS 23.0.

С учетом установленных статистических различий все вышеизложенное позволило диссертанту получить достоверные результаты и сделать обоснованные выводы, а также сформулировать практические рекомендации, касающиеся контроля за показателями ЭКГ высокого разрешения, скрининга синдрома обструктивного апноэ сна и оценки единичных нуклеотидных замен генов  $\beta 1$ -адренорецепторов, ангиотензиногена и ряда цитокинов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования и логично вытекают из результатов, полученных автором. Материалы исследования внедрены в клиническую практику работы терапевтического, кардиологических отделений и поликлинического отделения ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер»; ревматологического и поликлинических отделений ГБУ РО «Областная клиническая больница»; ГБУ РО «Городская поликлиника №6»; клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по Рязанской области» и в учебный процесс кафедры госпитальной с курсом МСЭ, поликлинической терапии и профилактической медицины, факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; используются при проведении занятий с интернами и ординаторами терапевтического профиля.

Материалы диссертации достаточно полно отражены в автореферате и опубликованы в 59 печатных работах, в том числе в 17 журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Результаты исследования значимо дополняют данные о комплексной оценке пациентов с ХРБС и факторах риска неблагоприятного исхода у таких больных. Выявлены особенности изменений эхокардиографических и спирометрических показателей, динамика качества жизни на протяжении десятилетнего периода наблюдения, а также определены неблагоприятные факторы для пациентов с ХРБС, которые требуют внимания медицинских работников.

Выявлены особенности течения ХСН, изменений показателей ЭКГ высокого разрешения и проявлений синдрома обструктивного апноэ сна, динамические изменения показателей эхокардиографии и предикторы неблагоприятных исходов, на которые должны обращать внимание медицинские работники в первую очередь. Даны практические рекомендации по ведению пациентов с ХРБС. Обосновано углубленное обследование больных с митральным стенозом для выявления прогностически неблагоприятных факторов. На основании проведенного исследования получены данные по медикаментозной терапии ХСН у пациентов с ХРБС.

Изучена динамика качества жизни, тревоги и депрессии; состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ХСН на фоне медленно прогрессирующего сердечного порока на протяжении десяти лет наблюдения, что позволит дополнить представление об этих показателях у пациентов с ХРБС. Полученные данные по единичным нуклеотидным заменам могут стать концептуальной основой широкомасштабного изучения роли полиморфизма генов у пациентов с ХСН, обусловленной приобретенными сердечными пороками.

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Выполненный объем

исследования, достоверность полученных результатов, новизна и их практическая значимость не вызывают сомнения в ценности данного труда.

### **Содержание работы, ее завершенность и оформление**

Диссертация состоит из введения, 11 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 356 наименований, в том числе 245 - иностранных авторов и имеет традиционную структуру. Работа содержит 144 таблицы и 22 рисунка, которые хорошо иллюстрируют основные результаты исследований.

Во введении автор работы определяет актуальность темы, формулирует цель исследования и определяет задачи. Представленный во введении материал отражает научную новизну и практическую значимость диссертационной работы. Приводятся сведения об апробации работы и внедрению результатов в практическое здравоохранение и учебный процесс.

Первая глава содержит анализ данных литературы, который в полной мере раскрывает актуальность темы и дает оценку текущей ситуации по разработанности проблемы ХРБС. Кроме того, отмечается важность проведения обследования и получения современных данных о пациентах с ХРБС. В главе отражена необходимость изучения качества жизни, эндотелиальной функции, полиморфизма генов, вариабельности сердечного ритма и синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с ХСН, вызванной ХРБС. Проанализированы результаты Российских и зарубежные исследований, посвященных этим вопросам.

Во второй главе представлена характеристика исследуемых лиц, подробно описаны методы исследования пациентов. Работа выполнена с использованием современных клинических и лабораторно-инструментальных методик, адекватных поставленным задачам. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством лиц, участвующих в исследовании – 464 пациента, из них 260 с митральным стенозом. Приведено обоснование размера выборки и отбора больных в исследование.

В главах с третьей по одиннадцатую описываются собственные результаты. Третья глава посвящена анализу эхокардиографических, лабораторных показателей и значений ЭКГ высокого разрешения в динамике за десять лет наблюдения. Приводится сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от пораженного клапана. Описано влияние легочной гипертензии, фибрилляции предсердий и комбинированного митрально-аортального стеноза на показатели исследуемых с ХРБС.

В четвертой главе проведен анализ ассоциации показателей эхокардиографии, спирометрии, эндотелиальной функции в группах пациентов с ХРБС в зависимости от результатов генотипирования по полиморфным маркерам. Выполнена оценка изменений в зависимости от полиморфизма провоспалительных (интерлейкины-17a, -17f, фактор некроза опухоли-альфа) и противовоспалительного (интерлейкин-10) цитокинов. Представлены изменения у пациентов с полиморфизмом некоторых генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Проанализированы ассоциации показателей эхокардиографии и спирометрии с единичными нуклеотидными заменами генов бета-адренорецепторов.

В пятой главе приводится характеристика синдрома обструктивного апноэ сна у обследованных пациентов. Представлена оценка в динамике синдрома обструктивного апноэ сна и изменения в зависимости от функционального класса ХСН. Выполнено сравнение выраженности апноэ сна в группах пациентов с различными вариантами поражения клапанов. Проведено изучение оценки функции внешнего дыхания у исследуемых с ХРБС, включая динамику изменений на протяжении десяти лет.

Шестая глава посвящена оценке изменений эндотелиальной функции у больных с ХРБС, а также анализу распространенности атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных с митральным и аортальным стенозом.

В седьмой главе представлены результаты изучения распространенности и динамики нарушений вегетативной нервной системы. Оценена вегетативная

нейропатия у пациентов с ХРБС. Дана оценка динамики показателей variability сердечного ритма и ее изменений.

В восьмой главе описываются изменения качества жизни по данным общих и специфических для ХСН опросников, прослежена динамика показателей через десять лет наблюдения. Описаны изменения показателей тревоги и депрессии у исследуемых с ХРБС в зависимости от функционального класса и отражены изменения в показателях при динамическом наблюдении за пациентами.

В девятой главе приводится оценка влияния медикаментозной терапии основными препаратами для лечения ХСН и хирургической коррекции порока на изменение инструментальных показателей у пациентов с ХРБС. Оценено влияние медикаментозной терапии и хирургической коррекции порока на выживаемость пациентов.

Десятая глава посвящена сравнению изменений на эхокардиографии, ЭКГ высокого разрешения, в качестве жизни, variability сердечного ритма у умерших и выживших пациентов. Показан ряд факторов, влияющих на выживаемость пациентов.

В обсуждении обобщены полученные результаты и дана их критическая оценка, в т.ч. в сопоставлении с данными литературы. Выявлена незначительная динамика ухудшения ХСН у пациентов с ХРБС за десять лет наблюдения. Определена роль оценки единичных нуклеотидных замен у исследуемых с ХРБС. Представлена необходимость изучения синдрома обструктивного апноэ сна, оценки функции внешнего дыхания у больных с митральным стенозом. Отмечается значимость ЭКГ высокого разрешения в обследовании пациентов с ХРБС.

**В процессе обсуждения результатов** исследования при сравнительном анализе данных, полученных в данной работе и других Российских и зарубежных исследованиях, автор выдвигает ряд обоснованных и

оригинальных положений, важных как в научном, так и в практическом отношении.

**Выводы** логично следуют из поставленных задач и основаны на полученных результатах исследования, которые, в свою очередь, позволили автору представить важные практические рекомендации.

#### *Замечания по диссертационной работе*

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования нет. Отмечены недостатки в оформлении таблиц, текстовом оформлении, орфографические и стилистические ошибки. Данные недочеты не снижают научно-практической значимости работы и полученных результатов.

*При изучении материалов диссертационного исследования возникли 2 вопроса к автору работы:*

1. Какие факторы оказывают влияние на скорость прогрессирования митрального стеноза?
2. На какие факторы риска неблагоприятного прогноза следует обращать внимание в первую очередь при работе с пациентом с ХРБС?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Петрова Вадима Сергеевича «Комплексная оценка клинической характеристики предикторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при десятилетнем наблюдении», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, разрабатывающей крупное научное направление – оценку динамики изменений в состоянии пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при десятилетнем наблюдении и выявление факторов неблагоприятных исходов у этих пациентов, что имеет важное значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, методам и объему выполненных исследований,



научному содержанию, новизне, достоверности и практической значимости результатов диссертация соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», доктор медицинских наук (14.01.22 – Ревматология)

Белов Борис Сергеевич



Подпись д.м.н. Белова Б.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

К.М.Н.

« 14 » мая

2020 г.



О.А. Никитинская

Адрес: 115522, Россия, г. Москва,

Каширское шоссе, 34А

Электронный адрес: sokrat@iramn.ru

Телефон: +7 (495) 109-29-10