

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор биологических наук

  
\_\_\_\_\_ Д.В. Ребриков  
« 12 » \_\_\_\_\_ 2020 г.

**ОТЗЫВ**

**ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научно-практической значимости диссертации  
Петрова Вадима Сергеевича на тему «Комплексная оценка клинической  
характеристики предикторов прогрессирования и неблагоприятного  
прогноза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца  
при десятилетнем наблюдении», представленной  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

**Актуальность темы**

Современные возможности диагностики позволяют эффективно выявлять приобретенные пороки сердца, однако, в случае отсутствия симптоматики пациенты к врачу не обращаются. Поэтому, установление диагноза клапанной болезни сердца, в случае приобретенных пороков, чаще происходит после появления симптоматики: или нарушений ритма или клиники хронической сердечной недостаточности (ХСН). И хотя в развитых странах число случаев острой ревматической лихорадки значительно снизилось, количество пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) значимо не снижается. А основное проявление ХРБС – митральный стеноз продолжает приводить к достаточно высоким показателям смертности в мире. Сопровождающие ХРБС легочная

гипертензия и фибрилляция предсердий также должны усугублять течение ХСН и увеличивать смертность пациентов. Неясной на настоящее время остается и скорость прогрессирования митрального стеноза.

Важным аспектом в современном ведении пациентов является оценка полиморфизма генов. Поскольку имеются данные о связи единичных нуклеотидных замен генов цитокинов с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом; генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ХСН, вызванной гипертонической болезнью или коронарным атеросклерозом. Работ, изучающих связь ассоциации полиморфизма генов и изменениях у пациентов с клапанной болезнью сердца, в том числе ХРБС, немного.

Актуальным для практики является и оценка вклада синдрома обструктивного апноэ сна, наличие которого у больных с ХСН увеличивает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность. Однако, распространенность и динамика по мере прогрессирования ХСН у больных с ХРБС малоизучена. Как и вопросы изменений и динамики показателей функции внешнего дыхания, особенно с учетом данных о возможном раннем выявлении декомпенсации ХСН по показателям спирометрии.

Оценка состояние вегетативной нервной системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями важна, поскольку невосприимчивость к вегетативным стимулам повышает риск жизнеугрожающих аритмий, а прогрессирующая декомпенсация ХСН сопровождается снижением показателей variability сердечного ритма. При этом состояние парасимпатического и симпатического отдела вегетативной нервной системы при митральном стенозе мало изучены.

Недостаточно разработанными являются в настоящее время вопросы длительной медикаментозной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, сартанами, спиронолактоном,  $\beta$ 1-адреноблокаторами пациентов с ХСН, вызванной приобретенными пороками сердца. Неясными остаются и вопросы факторов риска и предикторов



неблагоприятного прогноза для больных с ХРБС, как и выживаемость этих пациентов, изменившаяся за последние десятилетия.

Таким образом, можно утверждать, что необходимость и своевременность данного исследования не вызывает сомнений. Кроме того, актуальность диссертации Петрова Вадима Сергеевича обусловлена недостаточностью комплексных исследований, посвященных влиянию факторов риска на неблагоприятные исходы при ХРБС. Эта работа имеет важнейшее практическое значение, поскольку позволяет не только определить подходы к обследованию и ведению пациентов с ХРБС, но и выделить необходимые факторы для контроля за пациентами.

#### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки**

Работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Тема диссертации была утверждена ученым советом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова 22 декабря 2015 года (протокол № 5).

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

Научная новизна диссертационной работы Петрова В.С. заключается в том, что в работе впервые было проведено комплексное динамическое наблюдение за прогрессированием митрального стеноза, изменений полостей сердца и гипертрофии миокарда, изучены происходящие в миокарде процессы по оценке ЭКГ высокого разрешения на протяжении десяти лет. Оценены изменения функции внешнего дыхания и синдрома обструктивного апноэ сна, отслежены происходящие на фоне медленно прогрессирующего порока сердца и ХСН изменения в легких и динамика синдрома обструктивного апноэ сна. Для последнего определена связь с размерами полостей сердца и качеством жизни. Проведено изучение эндотелиальной функции и распространенности каротидного атеросклероза у больных с приобретенным пороком сердца. Изучены ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с показателями эхокардиографии и

спирометрии. Выполнена оценка выживаемости пациентов с ХРБС на протяжении десяти лет наблюдения, оценено влияние на выживаемость медикаментозной терапии, легочной гипертензии, фибрилляции предсердий и оперативной коррекции порока. Выявлены факторы риска неблагоприятного прогноза для больных с ХРБС, которые могут влиять на прогноз, что позволило сформулировать практические рекомендации по ведению этой группы лиц.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Полученные данные основаны на изучении достаточного объема фактического материала с использованием современных высокоинформативных лабораторно-инструментальных методов исследования, проведении адекватного качественного и количественного анализа с применением статистической обработки, с помощью программ "Microsoft Excel" и «SPSS 23.0». Используемые методики, систематизация и статистический анализ полученных данных адекватны поставленной цели и задачам исследования, что в целом определяет достоверность и обоснованность разработанных положений, логично вытекающих выводов и практических рекомендаций.

### **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Научно-практическая значимость диссертационной работы Петрова Вадима Сергеевича заключается в том, что полученные результаты представляют комплексную оценку динамически клиники, лабораторно-инструментальных изменений у пациентов с ХРБС на протяжении десяти лет наблюдения. Выявлены особенности прогрессирования и течения различных показателей пациентов с ХРБС, оцениваемых по мере медленного прогрессирования ХСН и стеноза митрального отверстия. Выявленные особенности течения ХСН и выявление факторов риска неблагоприятного прогноза, на которые должны обращать внимание медицинские работники в



первую очередь. В работе убедительно обоснована необходимость проведения расширенного обследования пациентов с ХРБС для своевременного выявления факторов риска.

Были выявлены ассоциации единичных нуклеотидных замен генов, связанных с работой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы цитокинов, позволившие выявить изменения в показателях эхокардиографии и функции внешнего дыхания. По показателям спирометрии выявлены изменения, расширяющие информативность этого метода обследования для больных с ХРБС. Дополнительно выявлены особенности синдрома обструктивного апноэ сна у больных с ХРБС и оценена необходимость динамического обследования для выявления синдрома. Данные по эндотелиальной дисфункции, динамике качества жизни, распространенности каротидного атеросклероза, тревоги и депрессии значительно расширяют современные представления по течению митрального стеноза.

Выполнена оценка выживаемости пациентов с ХРБС за десять лет, в том числе с учетом вклада фибрилляции предсердий, легочной гипертензии, длительной медикаментозной терапии основными препаратами для лечения ХСН, хирургической коррекции порока, а также комбинированного митрально-аортального стеноза.

На основании проведенного исследования разработаны практические рекомендации для контроля за пациентами с ХРБС и факторами риска неблагоприятного прогноза у этих больных.

### **Оформление и содержание работы**

Диссертационная работа Петрова Вадима Сергеевича изложена на 350 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалы и методов исследования, 8 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 22 рисунками и 144 таблицами. Библиографический список включает 356 источников литературы, из них 111 русскоязычных и 245 иностранных авторов.

Диссертация Петрова В.С. является комплексным трудом, и ее результаты раскрываются в соответствующих главах.

Во введении изложена актуальность проблемы, четко сформулированы цель и 8 задач исследования; научная новизна; теоретическая и практическая значимость внедрение результатов в практику; степень достоверности и апробация результатов работы.

Обзор литературы удачно скомпонован, базируется на хорошо проанализированных современных и зарубежных источниках. На основании многочисленных исследований четко сформулирована цель работы – комплексно оценить состояние и изучить десятилетнюю динамику изменений показателей у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца для определения подходов к ведению пациентов и оценке прогноза заболевания. Подробно описываются использованные клинические, лабораторные, генетические и инструментальные методы исследования, опросники, а также статистические методики. Использованные методы адекватны целям и задачам работы.

В главах с 3 по 10 подробно изложены все полученные автором результаты, которые представлены также в виде таблиц и рисунков, что улучшает восприятие работы. Представлена информация о клинической картине и динамике состояния ХСН за десять лет наблюдения пациентов. Оценена динамика теста 6-минутной ходьбы; показателей гипертрофии левого желудочка и дилатации полостей, продемонстрированы изменения ЭКГ высокого разрешения за десять лет и динамика основных лабораторных показателей; приведено сравнение данных с группами пациентов с другими вариантами пороков. Автором представлены данные по влиянию легочной гипертензии, фибрилляции предсердий и комбинированного митрально-аортального порока на выживаемость пациентов. Представлены данные полиморфизма генов цитокинов (интерлейкинов и ФНО- $\alpha$ ); генов ангиотензина;  $\beta$ 1-адренорецепторов и их ассоциации и влияние на изменения на эхокардиографии; эндотелиальной функции; показателей спирометрии.



Выполнение оценки распространенности и динамики синдрома обструктивного апноэ сна, результаты динамического наблюдения функции внешнего дыхания по мере прогрессирования сердечного порока и выявлены факторы, которые могут оказывать влияние на выживаемость пациентов. Оценка эндотелиальной функции и распространенности атеросклероза позволила оценить необходимость применения этих методов обследования у пациентов с клапанным генезом ХСН. Интересные данные получены автором при оценке состояния вегетативной нервной системы, демонстрирующие изменения показателей на фоне медленно прогрессирующей ХСН; показано сравнение данных по вариабельности сердечного ритма при различных функциональных классах ХСН и в сравнении с другими вариантами клапанной болезни сердца. В отдельной главе рассмотрены вопросы изменений качества жизни, тревоги и депрессии, автором использованы как специфические, так и неспецифические опросники качества жизни ХСН. Продемонстрирована невыраженная динамика показателей опросников в течение десяти лет. В отдельной главе выполнена оценка вклада и влияния медикаментозной терапии и хирургической коррекции порока на различные показатели больных с ХРБС, оценено влияние на выживаемость лекарственной терапии и хирургической коррекции порока и влияние этих методов на факторы риска неблагоприятных исходов при митральном стенозе. Выполнено сравнение групп выживших и умерших пациентов, проводилось сравнение как исходных данных, при включении пациентов в исследование, так и сравнение данных, полученных при окончании участия пациента в исследовании. Определена группа факторов риска неблагоприятного прогноза для пациентов с ХРБС. В главе «Обсуждение результатов» проведен подробный анализ данных собственного исследования в сопоставлении с результатами отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме. Также диссертация содержит 3 клинических примера, дополнительно иллюстрирующих полученные автором результаты.

Все приведенные в тексте и таблицах результаты статистически обработаны, указаны отличия; заключения базируются исключительно на статистически выявленных закономерностях.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Полученные результаты определяют основные направления для дальнейшего изучения тематики приобретенных пороков сердца.

### **Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в работе отделений терапевтического и кардиологического профиля больниц, терапевтов и кардиологов поликлиник, а также профилактических центров и кабинетов больниц и поликлиник. Работа Петрова В.С. открывает дальнейшие перспективы для научных исследований в терапевтических, кардиологических и профилактических центрах по проблеме длительного наблюдения и снижения неблагоприятных исходов у пациентов с ХРБС.

Полученные результаты работы могут быть внедрены в учебный процесс на кафедрах внутренних болезней, поликлинической терапии, кардиологии лечебного факультета и факультете последипломного образования.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат в полной мере отражает содержание работы и оформлен согласно общепринятым требованиям. Материалы диссертации отражены в 59 публикациях, в том числе 17 - в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты достоверны и имеют большое практическое значение для внутренних болезней. Данные проведенной работы с



практическими рекомендациями используются в лечебной работе 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».

Теоретические выводы и результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре госпитальной с курсом медико-социальной экспертизы; поликлинической терапии и профилактической медицины; факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию работы нет, однако, следует отметить ряд моментов, касающихся оформления текста диссертации и носящих редакционный характер. Так, в тексте диссертации формулировка нескольких выводов носит преимущественно описательный характер.

Указанные замечания не снижают научно-практической значимости работы и полученных результатов для практики и могут быть учтены автором в дальнейших публикациях.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Петрова Вадима Сергеевича на тему «Комплексная оценка клинической характеристики предикторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при десятилетнем наблюдении» является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной проблемы разработки комплексного подхода к обследованию и длительному наблюдению за пациентами с хронической ревматической болезнью сердца для оптимизации подходов к ведению таких пациентов и своевременному выявлению факторов риска неблагоприятного

прогноза с целью снижения смертности, имеющей важное значение для внутренних болезней и здравоохранения.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 9 от «12» V 2020 г.

Доктор медицинских наук  
(14.01.04 – Внутренние болезни;  
14.01.22 – Ревматология), профессор,  
заведующая кафедрой факультетской терапии  
им. академика А.И. Нестерова  
ФГАОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

Шостак Надежда Александровна

Подпись профессора Шостак Н.А. заверяю

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,  
д.м.н., доцент



Милушкина Ольга Юрьевна

«12» 05 2020 г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1  
тел.: +7 (495) 434-0329  
mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)  
<http://rsmu.ru>