

## **ОТЗЫВ**

### **ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,**

**доктора медицинских наук, профессора Будневского Андрея Валериевича 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 выполненного исследования**

Актуальность проблемы хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) не вызывает сомнений. В последние годы не происходит значимого снижения частоты случаев ревматической болезни сердца и не уменьшается количество оперативных вмешательств на клапанах сердца. Следует отметить, что, прогнозируемое рядом кардиологических обществ Европейских стран, снижение смертности пациентов с клапанной болезнью сердца не происходит. Более того, в странах Африки наблюдается увеличение числа случаев ХРБС.

Несмотря на имеющиеся рекомендации по ведению клапанных пороков сердца, остается много неясных вопросов по проблемам лечения ХРБС, особенно в вопросах медикаментозной терапии, а также прогноза и определения долговременной стратегии ведения пациентов.

Нередко ведение пациентов с ХРБС основывается на рекомендациях по лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Правильность подбора медикаментозной терапии в настоящее время приводит к достаточно эффективному ведению этих пациентов, однако, основная масса исследований касается больных с ХСН со сниженной фракцией выброса. Исследований, посвященных лечению ХСН с сохраненной фракцией выброса значительно меньше, как и исследований по медикаментозной терапии ХСН у пациентов с ХРБС. Поэтому, оценка эффективности лекарственной терапии в рамках длительного наблюдения у данной группы пациентов необходима.

Следует отметить важный аспект современного обследования пациентов - изучение единичных нуклеотидных замен. В современной литературе широко обсуждаются вопросы полиморфизма генов цитокинов, ангиотензиновой системы, адренергических рецепторов, особенно у пациентов с ХСН. Это связано с тем, что носительство ряда полиморфизмов может приводить к усилению сократительной способности миокарда, повышать активность ангиотензиногена II. Возможное влияние на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний описывается и для генов цитокинов: между генным полиморфизмом интерлейкина-17 и атеросклерозом; полиморфизмом гена фактора некроза опухоли- $\alpha$  инфарктом миокарда и развитие атеросклероза. Однако, работ, которые изучают единичные нуклеотидные замены у больных с клапанной болезнью сердца, немного и они чаще посвящены аортальному стенозу, а не ХРБС.

Это определяет важность и актуальность оценки прогноза и факторов риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХРБС при длительном наблюдении с целью определения тактики ведения, не вызывает сомнений.

### **Новизна исследования и научных результатов**

Научная новизна диссертационной работы Петрова В.С. заключается в том, что в работе впервые была комплексно оценена динамика показателей эхокардиографии, ЭКГ высокого разрешения, функции внешнего дыхания, дистанции теста 6-минутной ходьбы на протяжении десяти лет наблюдения. Оценены изменения, происходящие в качестве жизни пациентов на фоне медленно прогрессирующего митрального стеноза. Проведен анализ вариабельности сердечного ритма и изменения ее показателей в динамике. Выполнена оценка распространенности синдрома обструктивного апноэ сна и эндотелиальной дисфункции у исследуемых с ХРБС. Проанализирован вклад медикаментозной терапии ХСН у пациентов с ХРБС и значимость хирургической коррекции порока при длительном наблюдении. Установлены наиболее важные предикторы, влияющие на неблагоприятные исходы у пациентов с ХРБС. Изучена эффективность лекарственной терапии основными препаратами для лечения ХСН у больных с ХРБС.

## **Достоверность полученных результатов**

Все приведенные в диссертационной работе данные основаны на изучении достаточного объема фактического материала. Выводы и рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования.

В процессе исследования были использованы современные высокоинформативные лабораторно-инструментальные методы исследования, проведен адекватный качественный и количественный анализ с применением статистической обработки, с помощью программ «Microsoft Excel 2010» и «SPSS 23.0». Использованные 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.

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

## **Научная новизна**

Научно-практическая значимость диссертационной работы Петрова В.С. Е.В. заключается в том, что было выполнено динамическое наблюдение за течением заболевания у пациентов с ХРБС на протяжении десяти лет, что позволило установить наиболее важные предикторы, влияющие на неблагоприятные исходы у больных с ХРБС и расширило данные о естественном

течение ревматических пороков сердца. Проведена длительная оценка медикаментозной терапии основными препаратами для лечения ХСН и изучено влияние этой терапии не только на показатели эхокардиографии, но и на выживаемость пациентов. Это позволяет рекомендовать полученные результаты для использования в терапии пациентов с ХРБС. Продемонстрирована польза приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов минералкортикоидных рецепторов, что позволяет рекомендовать их применение у этой группы больных.

Получены особенности изменений показателей эхокардиографии и спирометрии в зависимости от единичных нуклеотидных замен генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Выявленные ассоциации позволили рекомендовать оценку генного полиморфизма в группе пациентов с ХРБС. Оценка эндотелиальной функции и атеросклероза позволила расширить представление о значимости обследования на эндотелиальную дисфункцию и выполнения ультразвукового исследования сосудов у пациентов с ревматическим пороком сердца. Изучена динамика синдрома обструктивного апноэ сна, показателей функции внешнего дыхания, вариабельности сердечного ритма и ЭКГ высокого разрешения у больных с ХРБС, что позволило автору обосновать выполнение этих исследований при митральном стенозе и внедрить в практику более расширенное обследование больных с ХРБС.

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют важное значение для клинической практики. Выполненный объем исследования, достоверность полученных результатов, новизна и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

### **Структура диссертационной работы**

Диссертация Петрова В.С. имеет традиционную структуру, изложена на 350 страницах машинописного текста, состоит из введения, 11 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 356 наименований. Работа иллюстрирована 144 таблицами и 22 рисунками, которые дополняют данные

исследование. Кроме того, в работе содержатся 3 клинических примера, хорошо отражающих практическую значимость диссертации.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость. Проведено обоснование актуальности темы работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, данные о внедрении результатов работы в практическое здравоохранение.

Первая глава содержит анализ отечественных и зарубежных данных литературы, в которой приводится анализ 111 отечественного и 245 зарубежных источников литературы. Освещены данные о заболеваемости ХРБС и современных возможностях диагностики. Дана характеристика методов исследования при клапанной болезни сердца. Продемонстрирована необходимость изучения качества жизни, эндотелиальной функции, полиморфизма генов, вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХРБС. Представлены проблемы диагностики синдрома обструктивного апноэ сна, нарушений функции внешнего дыхания и проблемы медикаментозной терапии при ХРБС.

Во второй главе диссертации отражены материалы и методы исследования, дается полное представление об использованных автором инструментах научного исследования. Подробно описываются использованные методы исследования: клинические, лабораторные и инструментальные, а также статистические методики. Использованные методы адекватны целям и задачам работы.

С третьей по десятую главу описаны собственные результаты, в одиннадцатой главе их обсуждение. В третьей главе диссертации автором оценены данные ЭКГ высокого разрешения, показателей эхокардиографии у пациентов с различными вариантами сердечных пороков. Также выделены группы пациентов с ХРБС у которых имеется легочная гипертензия, фибрилляция предсердий, аортальный стеноз. В данной главе отражена динамика лабораторных и эхокардиографических показателей за десятилетний период наблюдения у больных с ХРБС.

В четвертой главе приводится анализ частота полиморфизма генов цитокинов, ангиотензиновой системы, генов бета-рецепторов. Приведены ассоциации единичных нуклеотидных замен с данными эхокардиографии, ЭКГ высокого разрешения и показателями функции внешнего дыхания. В пятой главе оценивается распространенность и динамика синдрома обструктивного апноэ сна, изменения функции внешнего дыхания у исследуемых с ХРБС. Проведено сравнение с группами пациентов, имеющих другие варианты клапанной болезни сердца. Изучено влияние выраженности обструктивного апноэ сна на пациентов с ХРБС. В шестой главе представлены результаты изменений эндотелиальной функции, ее динамики у исследуемых с ХРБС, а также распространенность атеросклероза коронарных и сонных артерий. Приведены данные по сравнению значений эндотелиальной дисфункции групп пациентов с различными клапанными пороками.

В седьмой главе представлены данные об изменениях вариабельности сердечного ритма и состоянии вегетативной нейропатии у больных с митральным стенозом. Приводится динамика показателей у пациентов с ХРБС, сравниваются группы в зависимости от наличия легочной гипертензии или аортального стеноза. В восьмой главе рассматриваются вопросы состояния и динамики качества жизни, тревоги, депрессии у пациентов с ХРБС.

Девятая глава оценивает влияние медикаментозной терапии и хирургической коррекции порока на показатели пациентов с ХРБС и вклад терапии в выживаемость.

В десятой главе оцениваются данные умерших и выживших пациентов, проведен сравнительный анализ данных эхокардиографии, ЭКГ высокого разрешения, вариабельности ритма сердца и качества жизни между вышеуказанными группами. Проведен анализ пропорциональных рисков Кокса, который позволил выявить предикторы неблагоприятного прогноза.

В процессе обсуждения результатов проведен подробный анализ данных собственного исследования в сопоставлении с результатами отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме. Обсуждены изменения вариабельности ритма сердца, синдрома обструктивного апноэ сна, качества

жизни, тревоги и депрессии, а также динамика эхокардиографических показателей у пациентов с ХРБС. Сделан ряд оригинальных заключений, имеющих важное значение для практической медицины и науки.

Выводы логично следуют из поставленных задач и основаны на полученных результатах исследования, которые, в свою очередь, позволили автору предложить практические рекомендации, также соответствующие поставленной цели и задачам исследования.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования Петрова В.С. нет. Автору указано на недостатки в оформлении таблиц и техническом оформлении данных, а также на орфографические и стилистические ошибки. Указанные недочеты несущественны не снижают научно-практической значимости работы.

При изучении материалов диссертационного исследования к автору работы появилось ряд вопросов:

1. Было ли выявлено влияние изучаемых единичных нуклеотидных замен на результаты оценки медикаментозной терапии, в том числе на неблагоприятные исходы у больных с ХРБС?

2. Какие показатели ЭКГ высокого разрешения имеют наибольшую предсказательную ценность у пациентов с ХРБС?

### **Заключение**

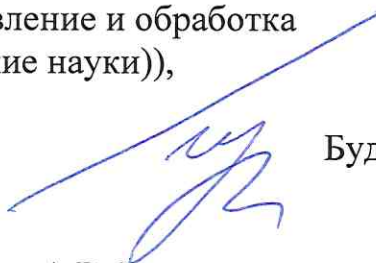
Диссертация Петрова Вадима Сергеевича «Комплексная оценка клинической характеристики предикторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при десятилетнем наблюдении», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема внутренних болезней – оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов с хронической ревматической болезнью

сердца для определения дальнейшей тактики ведения, что имеет существенное медико-социальное значение.

По своей актуальности, методам и объему выполненных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и практической значимости диссертационная работа Петрова Вадима Сергеевича соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

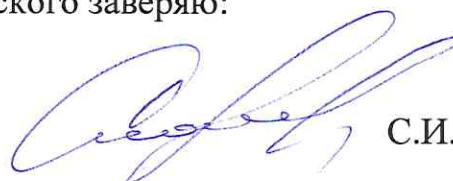
**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России доктор медицинских наук (05.13.01 – системный анализ, управление и обработка информации (медицинские науки)), профессор



Будневский Андрей Валериевич

Подпись д.м.н., профессора А.В. Будневского заверяю:  
начальник управления кадров  
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко  
Минздрава России



С.И. Скорынин

« 18 » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Адрес: 394036, Россия, г. Воронеж,  
ул. Студенческая, д. 10  
Электронный адрес: mail@vrngmu.ru  
Телефон: +7- (473) 259-89-90

