

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Рязанский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, доктор медицинских наук,  
профессор \_\_\_\_\_ Р.Е. Калинин

« 30 » \_\_\_\_\_ 2020 г.



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация Петрова Вадима Сергеевича «Комплексная оценка клинической характеристики предикторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при десятилетнем наблюдении» выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Петров Вадим Сергеевич работал в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы в должности доцента.

В 1998 году с отличием окончила Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова по специальности «Лечебное дело».

В 2002 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Дисплазия соединительной ткани: клиничко-инструментальные особенности и состояние вегетативного гомеостаза у лиц с аномально расположенной хордой в левом желудочке» по специальности «Внутренние болезни».

С 2010 года по настоящее время работает на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности доцента.

Научный консультант – Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация посвящена такой актуальной проблеме, как хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС). Хотя число случаев острой ревматической лихорадки значительно снизилось, число пациентов с ХРБС не уменьшается. Митральный стеноз, являющийся основным проявлением ХРБС, приводит к существенному увеличению смертности во всем мире по данным ВОЗ: в 2015г. привела к 305 000 случаям смерти, а число пациентов

достигает 33 миллионов человек в мире. Возникающая при ХРБС фибрилляция предсердий и легочная гипертензия обеспечивают дополнительный вклад в прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) и повышение риска смерти.

Имеющиеся данные о прогрессировании митрального стеноза получены около 20 лет назад и современных результатов наблюдения за ремоделированием сердца, течением ХСН, изменениями ЭКГ высокого разрешения у пациентов с ХРБС практически нет.

Важным и современным вопросом является оценка единичных нуклеотидных замен. И если этот вопрос неплохо изучен у больных с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, то полиморфизм генов цитокинов, ангиотензиногена, бета-рецепторов мало изучен у больных с ХРБС, в том числе ассоциации полиморфизма генов с данными эхокардиографии и спирометрии у пациентов с митральным стенозом.

Изучение распространенности синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) является важным моментом в оценке ХСН, поскольку наличие СОАС может увеличивать общую и сердечно-сосудистую смертность. Но основные работы по СОАС связаны с больными, страдающими гипертонической болезнью или коронарным атеросклерозом, работ же по выраженности и динамике СОАС при клапанных пороках сердца, в т.ч. ХРБС немного. Как и исследований, связанных с оценкой функции внешнего дыхания при ХСН, обусловленной ХРБС. Последняя является чувствительным предиктором ранней декомпенсации ХСН.

Изучение variability сердечного ритма является отдельным аспектом оценки сердечно-сосудистых пациентов. Поскольку снижение восприимчивости к вегетативным стимулам вызывает повышение риска развития жизнеугрожающих аритмий. Уменьшение показателей variability ритма сердца отмечается в случае декомпенсации ХСН и

улучшается на фоне эффективной терапии, но эти вопросы не изучены у пациентов с ХРБС.

Важным аспектом оценки пациентов с ХНС является изучение качества жизни. Исследования по ХРБС в основном изучают этот вопрос у оперированных больных и срок наблюдения за пациентами обычно небольшой. Работ, связанных с длительным наблюдением за качеством жизни, в т.ч. оперированных пациентов практически нет.

Отдельным вопросом является изучение медикаментозной терапии больных с ХРБС, поскольку в действующих руководствах чаще рекомендована не длительная терапия основными препаратами для лечения ХСН, как этап подготовки к оперативной коррекции порока. Оценке влияния на эхокардиографические показатели, качество жизни, прогноз пациентов с ХРБС посвящены единичные работы. Неясными остаются и предикторы неблагоприятного прогноза для больных с ХРБС и вопросы, связанные с современными данными по выживаемости таких пациентов.

Учитывая все выше сказанное, данное исследование было призвано оценить предикторы прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с ХРБС. Работа имела важное практическое значение, поскольку на ее основе могут быть выработаны современные подходы к ведению пациентов с ХРБС.

**Личное участие соискателя в получении результатов,  
изложенных в диссертации**

Автором были исследованы 464 пациента с установленным диагнозом ХРБС, из которых были выделены пациенты с достоверным признаком ревматической болезни сердца – митральным стенозом; у остальных пациентов была недостаточность митрального клапана (81 исследуемый); недостаточность аортального клапана (20 исследуемых); стеноз аортального клапана (103) исследуемых. Непосредственное участие автора было в планировании и организации работы, подготовке дизайна и постановке задач,

проведении исследований и статистической обработке с анализом полученных результатов, формулировке научных положений и выводов. Автор самостоятельно выполнял обследование пациентов (в т.ч. холтеровское мониторирование ЭКГ, спирометрию, оценку эндотелиальной функции и СОАС) и организовывал проведение всех функциональных и лабораторных исследований, осуществлял дальнейшее динамическое наблюдение. Автором произведена оценка частоты неблагоприятных исходов и предикторов неблагоприятного прогноза с использованием анализа пропорциональных рисков Кокса. Изложенные в диссертации результаты получены автором в ходе самостоятельно проведенных исследований. На основании полученных данных автором сделаны соответствующие выводы и даны практические рекомендации. Опубликованные научные работы подтверждают личное участие автора в выполнении исследования.

В ходе работы были определены изменения в динамике состояния пациентов с ХРБС и разработаны подходы к оценке ассоциации инструментальных данных и единичных нуклеотидных замен; изучению СОАС и функции внешнего дыхания; проведена оценка эндотелиальной функции и распространенности атеросклероза; выполнено изучение качества жизни, тревоги и депрессии у пациентов с ХРБС; проанализирован вклад медикаментозной терапии и хирургической коррекции порока на течение ХРБС; выявлены факторы неблагоприятного прогноза для пациентов с ХРБС и определена выживаемость пациентов при десятилетнем наблюдении.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне, достоверность первичных материалов не вызывает сомнений и подтверждается достаточным количеством наблюдений, адекватностью отбора пациентов. Данные, полученные автором, основаны на изучении

достаточного объема фактического материала и обработаны с использованием различных статистических методов. Использовались стандартные параметры описательной статистики для непрерывных количественных признаков: среднее, стандартное отклонение, медиана, доверительный интервал; стандартные параметры описательной статистики для качественных признаков: частоты и доли (в процентах). В случае нормального распределения использовался t-критерием для независимых выборок и для парных выборок. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для множественных сравнений применялся ANOVA. Равенство дисперсий в группах проверялось с помощью критерия Ливиня. При распределении значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни и критерий Краскала-Уоллиса. Для качественных признаков был применен тест хи-квадрат. Проводился множественный линейный регрессионный с оценкой регрессионного коэффициента - В, коэффициента детерминации – R<sup>2</sup> и логистический анализ с определением отношения шансов (Exp В). Оценка дожития исследуемых рассчитывалась по Каплан-Мейер (с оценкой критерия Tarone-Ware, Бреслоу, логрангового критерия) и модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой критерия Вальда. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 23.0.

В работе использованы современные методики, адекватные цели и задачам исследования: генотипирование по полиморфным маркерам; трансторакальная эхокардиография; холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой ЭКГ высокого разрешения и вариабельности сердечного ритма, изучением СОАС; спирометрия; оценка эндотелиальной функции на фотоплетизмографе. Программа и набор лабораторных и клинико-инструментальных методов исследования полностью соответствовал цели и задачам исследования.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

### **Новизна результатов проведенных исследований**

Впервые было проведено комплексное динамическое наблюдение за пациентами с ХРБС, продолжавшееся десять лет. Определена скорость прогрессирования митрального стеноза и изменения на эхокардиографии; уменьшение дистанции теста 6-минутной ходьбы; снижение обструктивных и рестриктивных показателей ФВД и динамика ЭКГ высокого разрешения за десятилетний период наблюдения.

Впервые комплексно оценены ассоциации единичных нуклеотидных замен цитокинов, ренин-ангиотензиновой системы,  $\beta$ 1-адренорецепторов с изменениями эхокардиографических показателей и спирометрии. Впервые оценена распространенность и динамика СОАС на большой группе пациентов с ХРБС. Изучено состояние функции внешнего дыхания у исследуемых с митральным стенозом. Показаны изменения вариабельности ритма сердца у пациентов с ХРБС на протяжении десяти лет и выявлено снижение показателей общего, симпатического и парасимпатического тонуса.

Оценен вклад основных лекарственных препаратов для лечения ХСН в изменения показателей исследуемых с ХРБС. Показано положительное влияние медикаментозной терапии основными группами препаратов для лечения ХСН на качество жизни пациентов с ХРБС. Выявлено положительное влияние оперативной коррекции порока на дилатацию правых отделов сердца и симпатический тонус вегетативной нервной системы.

Установлены наиболее важные предикторы неблагоприятного прогноза для пациентов с ХРБС и определена десятилетняя выживаемость пациентов, в том числе с учетом оперативной коррекции порока, наличия легочной гипертензии, функционального класса ХСН и площади митрального отверстия.

### **Практическая значимость результатов проведенных исследований**

Выявлены особенности течения ХСН и динамики лабораторно-инструментальных показателей пациентов с ХРБС, позволяющие акцентировать внимание на отдельных аспектах обследования больных с ХРБС и необходимости динамического контроля ряда показателей. Выявленные изменения функции внешнего дыхания повышают информативность и значимость спирометрии при применении у пациентов с ХСН и приобретенными пороками сердца. Выполненная оценка выраженности и динамики СОАС дополняет информацию об апноэ сна и демонстрирует его роль у больных с ХРБС.

Показанная необходимость оценки функции внешнего дыхания, ЭКГ высокого разрешения, вариабельности сердечного ритма, СОАС и эндотелиальной дисфункции позволяет рекомендовать эти исследования в качестве дополнительных для пациентов с ХРБС.

Изучен вклад медикаментозной терапии в лечение ХСН у пациентов с ХРБС основными группами препаратов и влияние оперативной коррекции порока на проявления ХРБС и динамику показателей пациентов с митральным стенозом, что имеет существенное значение для практики

В работе обосновано расширенное обследование пациентов с ХРБС для своевременного выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом. Определены и обоснованы предикторы неблагоприятного прогноза для пациентов, выявлены факторы, влияющие на выживаемость больных с ХРБС, что позволяет мониторировать эти показатели в реальной клинической практике.



## Ценность научных работ соискателя

Проведенное исследование выявило ряд особенностей у пациентов с ХРБС при десятилетнем наблюдении. Так снижение дистанции теста 6-минутной ходьбы составило 51,1 метра; уменьшение площади левого митрального отверстия 0,18 см<sup>2</sup>. По ЭКГ высокого разрешения выявлено увеличение наклона турбулентности и дисперсии QT.

Определены ассоциации единичных нуклеотидных замен некоторых генов цитокинов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с показателями эхокардиографии у больных с ХРБС. Оценена распространенность СОАС у исследуемых с ХРБС. Установлено, что выраженный СОАС сопровождается дилатацией полостей сердца и гипертрофией левого желудочка, снижением качества жизни. За десять лет наблюдения происходит увеличение числа эпизодов обструктивного апноэ. Снижаются и показатели функции внешнего дыхания и по обструктивному и по рестриктивному типу. Выявлены нарушения эндотелиальной функции в крупных проводящих и мелких резистивных артериях, а также определена распространенность атеросклероза коронарных и сонных артерий у исследуемых с ХРБС. Установлено снижение общего тонуса вегетативной нервной системы и симпатического тонуса со снижением тонуса парасимпатического отдела через десять лет наблюдения. Установлено, что общее исходное снижение качества жизни у исследуемых с ХРБС не прогрессирует на протяжении десяти лет наблюдения.

Кроме того, установлено, что применение медикаментозной терапии ингибиторами ангиотензин превращающего фермента и сартанами у исследуемых с ХРБС улучшает качество жизни и замедляет дилатацию левого предсердия и снижение фракции выброса, а также увеличивает выживаемость пациентов с ХРБС. Терапия  $\beta$ -адреноблокаторами и спиронолактоном положительного влияния на показатели эхокардиографии не оказывает. Выполнение оперативного вмешательства у больных с ХРБС

приводит к уменьшению размеров правых отделов сердца и снижению симпатического тонуса, замедляет процессы дилатации предсердий и рост гипертрофии задней стенки левого желудочка.

Установлено, что десятилетняя выживаемость пациентов с ХРБС составляет 88,6% и снижается в случае комбинированного митрально-аортального стеноза, легочной гипертензии и уменьшении площади митрального отверстия. Увеличение полости левого предсердия, правого желудочка увеличение давления на трикуспидальном клапане увеличивают вероятность смертельного исхода. И наоборот, большая площадь митрального отверстия, большие значения жизненной емкости легких, минутной вентиляции легких и большие значения ультранизкочастотного компонента вариабельности ритма снижают вероятность смертельного исхода.

#### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация посвящена комплексной оценке факторов прогрессирования заболевания и выявлению предикторов неблагоприятного прогноза у исследуемых с ХРБС на протяжении десятилетнего наблюдения. Она соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

#### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 59 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 16 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science.

1. Петров В.С. Некоторые аспекты проблемы ревматических пороков сердца. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2013. - №2. – С.82-87.

2. Петров В.С. Качество жизни у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. Медицинский совет. – 2018. - №16. - С.130-134.
3. Петров В.С. Хроническая ревматическая болезнь сердца и синдром обструктивного апноэ сна: клиничко-инструментальные сопоставления. Кардиологический вестник. – 2018. - № 3. - С. 16-21.
4. Петров В.С. Распространенность и динамика эндотелиальной дисфункции, каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. Клиницист. – 2018, - №2. – С. 22-27.
5. Петров В.С. Сопоставление распространенности и динамики тревоги, депрессии и качества жизни у больных с хронической ревматической болезнью сердца. Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Том 9, № 3. –С. 222-228.
6. Петров В.С. Влияние перманентной фибрилляции предсердий на течение хронической ревматической болезни сердца. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2019. – Том. 7, № 22. – С. 22-28.
7. Петров В.С. Распространенность эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. Медицинский совет. – 2019. - № 12. – С.14-18.
8. Петров В.С. Легочная гипертензия у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2019. - Том 7, № 3. - С. 400-407.
9. Петров В.С. Динамика показателей качества жизни и эхокардиографии в зависимости от приверженности лечению у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при 5-летнем наблюдении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Том.18, № 5. – С. 47-54.
10. Петров В.С. Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической

болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. – 2019. - № 10. – С. 42-47.

11. Петров В.С. Вегетативная нейропатия у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2019. – Том 13, № 6 DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16529.

12. Петров В.С. Изменения variability ритма сердца у больных с хронической ревматической болезнью сердца. Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Том 9, № 6. – С. 434-440.

13. Петров В.С. Variability сердечного ритма у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. Вестник новых медицинских технологий. - 2019. - № 4. - С. 6-10.

14. Петров В.С., Смирнова Е.А. Роль полиморфизма генов ADRB1 у исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2019. - № 6. - С. 962-966.

15. Петров В.С., Жданов А.И., Смирнова Е.А. Влияние аортального стеноза на проявления хронической ревматической болезни сердца. Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2019. - Т. 7, № 4. - С. 493-500.

16. Петров В.С. Оценка функционального состояния респираторной системы у больных с хронической ревматической болезнью сердца. Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - Т.14, № 4. - С. 577-580.

Диссертация Петрова Вадима Сергеевича «Комплексная оценка клинической характеристики предикторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца при десятилетнем наблюдении» рекомендуется к защите на

соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, поликлинической терапии и профилактической медицины, пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава кафедр 20 человек. Результаты голосования: «за» - 20 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 1 от 20 января 2020 г.).

Председатель межкафедрального совещания,  
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Бутов Михаил Александрович

Подпись профессора Бутова М.А. заверяю:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Сучков И.А.

