

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук профессора
Реброва Андрея Петровича 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 в диссертационный
совет Д 208.084.04, созданный на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава
России, на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

Актуальность темы исследования

Несмотря на не высокую распространенность, приобретенные пороки сердца остаются актуальной терапевтической проблемой. Поздняя диагностика и задержка с направлением на хирургическую коррекцию порока приводит к тому, что не происходит снижения доли смертности, в том числе от хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), в общей глобальной смертности за последнее десятилетие. И хотя заболеваемость острой ревматической лихорадкой значительно снизилась за последние десятилетия, заболеваемость ревматической болезнью сердца сохраняется на устойчивом уровне.

Имеющиеся данные по выживаемости пациентов были получены около 20 лет назад, до того времени, когда активно стали применяться современные препараты медикаментозной терапии для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и использования современных технологий по протезированию клапанов сердца. Поэтому интересным представляется получение современных данных по мониторингу течения хронической ревматической болезни сердца и изменениям, которые происходят в сердечно-сосудистой и дыхательной системе у этих больных.

В настоящее время существуют разрозненные данные о выживаемости пациентов с ХРБС, малоизучены вопросы полиморфизма генов цитокинов при приобретенных клапанных пороках, в том числе особенности единичных нуклеотидных замен генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Недостаточно представлены результаты оценки качества жизни, тревоги и депрессии у пациентов с ХСН, обусловленной клапанной патологией.

Таким образом, актуальность исследований современного течения ХРБС не вызывает сомнений. Оценка динамики состояния пациентов с митральным стенозом и комплексный подход к длительному динамическому наблюдению за больными с пороками позволяет подобрать правильную тактику ведения таких пациентов.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования заключается в том, что в работе впервые получены данные по современному естественному прогрессированию ХРБС за десять лет: установлено прогрессирование митрального стеноза на $0,36 \text{ см}^2$, снижение переносимости физической нагрузки – уменьшение расстояния на 55,99 метра в тесте шести минутной ходьбы у неоперированных пациентов. За десять лет наблюдения у пациентов с ХРБС значительно изменяются размеры левого и правого предсердия по данным эхокардиографии. У пациентов с ХРБС установлены значения размеров полостей левого предсердия и правого желудочка, давления на трикуспидальном клапане, уменьшение площади митрального отверстия, повышающих риск смертельного исхода.

Установлены изменения показателей функции внешнего дыхания со снижением обструктивных показателей (объема форсированного выдоха на 6,5%, форсированной жизненной емкости легких 6,2%) и рестриктивных изменений (жизненной емкости легких на 9,72%). Продемонстрировано увеличение шанса смертельного исхода при снижении минутной вентиляции легких.

У пациентов с ХРБС изучена распространенность и особенности синдрома обструктивного апноэ сна. Выявлена ассоциация синдрома с размерами и показателями гипертрофии левого желудочка, продемонстрировано нарастание эпизодов обструктивного апноэ на 14,60 за десять лет.

Для больных с ХРБС характерно развитие эндотелиальной дисфункции: при наличии митрального стеноза эндотелиальная дисфункция крупных проводящих артерий установлена у 64,9% пациентов, а мелких резистивных артерий – у 67,6% пациентов.

У пациентов с ХРБС при изучении вариабельности сердечного ритма установлено снижение активности парасимпатического и симпатического отдела вегетативной нервной системы по спектральным показателям на протяжении десяти лет наблюдения, снижение общего и симпатического тонуса при увеличении функционального класса ХСН по временным показателям.

У больных с ХРБС установлены взаимосвязи между увеличением размеров левого желудочка по данным эхокардиографии и ассоциациями полиморфизма генов цитокинов для гомозигот TNF- α A308A в IL-17 A197A, между гипертрофией левого желудочка и ассоциациями полиморфизма генов цитокинов для гомозигот IL-10 G1082G. Увеличение левых отделов сердца выявлено в случае единичных нуклеотидных замен β 1-адренорецепторов при Gly389Arg и Gly49Ser.

Установлена эффективность длительной медикаментозной терапии в качестве жизни пациентов, выявлено замедление дилатации левого предсердия и снижения фракции выброса у пациентов с ХРБС, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартаны. У пациентов с митральным стенозом при длительной терапии иАПФ/сартанами и спиронолактоном установлено снижение риска смертельного исхода. Десятилетняя выживаемость пациентов с ХРБС составила 87,0% для неоперированных пациентов. Выявлено влияние на выживаемость пациентов

операции по протезированию клапанов, наличие фибрилляции предсердий, величины легочной гипертензии и площади митрального отверстия.

Степень достоверность и обоснованности научных положений и выводов

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

В процессе исследования были использованы современные, адекватные поставленным целям и задачам клинические и лабораторно-инструментальные методики. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ SPSS 23,0.

Это позволило автору на основании установленных статистических различий получить достоверные результаты и сделать обоснованные выводы, сформулировать практические рекомендации по наблюдению и обследованию пациентов с ХРБС, сформировать направления для исследования пациентов с целью своевременного выявления факторов риска неблагоприятного прогноза.

Выводы и практические рекомендации соотносятся с поставленной целью и задачами исследования и логично вытекают из полученных автором результатов. 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 терапии 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.

Практическая и научная значимость

Результаты исследования существенно дополняют данные о естественном течении ХРБС в течение десяти лет, изменениях сердца по данным эхокардиографии, динамики митрального стеноза, показателей ЭКГ высокого разрешения.

Автором выявлены особенности состояния вегетативной нервной системы у пациентов с ХРБС - снижение как общего, так и симпатического тонуса без значимого изменения показателей на протяжении десяти лет наблюдения при одновременном снижении парасимпатического тонуса по частотным показателям. У прооперированных пациентов с ХРБС установлено снижение симпатического тонуса.

В исследовании выявлены ассоциации единичных нуклеотидных замен некоторых генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с показателями эхокардиографии и функции внешнего дыхания. Так гетерозиготность по Thr174Met ассоциируется у пациентов с ХРБС с дилатацией левых камер сердца, гетерозиготность по Met235Thr с минимальными размерами левого предсердия и правого желудочка. Выявленные особенности полиморфизма генов позволили автору рекомендовать оценку генов β 1-адренорецепторов, ангиотензиногена и некоторых цитокинов (TNF- α G308A, IL-17A G197A, IL-10 G1082A) для выявления пациентов с ХРБС с неблагоприятным ремоделированием сердца.

Высокая распространенность выявленных нарушений эндотелиальной функции, достигающая 64,9% по крупным проводящим артериям и 67,6% по мелким резистивным артериям, а также частота атеросклероза сонных артерий у 70,5% пациентов с ХСН на фоне ХРБС определяет целесообразность дальнейших исследований этих нарушений у пациентов с митральным стенозом.

Выявленные автором изменения в виде увеличения показателей ЭКГ высокого разрешения (наклон турбулентности, дисперсия QT); размеров предсердий и давления на трикуспидальном клапане по данным эхокардиографии; снижение ультранизкочастотного компонента variability сердечного ритма, снижение показателей спирометрии (жизненной емкости легких, минутной вентиляции легких) повышали риск смертельного исхода у пациентов с ХРБС. Это позволило автору рекомендовать оценку спирометрии, ЭКГ высокого разрешения для динамического наблюдения за пациентами с ХРБС.

Автором установлена достаточно высокая распространенность умеренной и тяжелой степени синдрома обструктивного апноэ сна у больных с ХРБ – до 31,3% , выявлена связь синдрома с гипертрофией и дилатацией левого желудочка у пациентов с митральным стенозом.

Изучение длительной медикаментозной терапии основными группами препаратов для лечения ХСН позволило автору не только выявить замедление дилатации левого предсердия и замедление снижения фракции выброса на фоне терапии иАПФ или сартанами, но и рекомендовать применение препаратов этих групп для снижения риска смертельного исхода. У пациентов с ХРБС автором не отмечено влияние β -адреноблокаторов и спиронолактона на показатели эхокардиографии, хотя длительная терапия спиронолактоном оказывала положительное влияние на выживаемость пациентов. Автором показано снижение выживаемости у пациентов с ХРБС до 85,7% при комбинированном митрально-аортальном стенозе, до 84,8% при появлении легочной гипертензии и до 83,3% при уменьшении площади митрального отверстия менее 1,5 см².

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Выполненный объем исследования, достоверность полученных результатов, новизна и практическая значимость не вызывают сомнения в ценности данного труда.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Петрова В.С. имеет традиционную структуру, состоит из введения, 11 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 356 наименований, в том числе 245 - иностранных авторов. Работа иллюстрирована 144 таблицами, 22 рисунками и 3 клиническими примерами.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации и внедрении результатов работы в практическое здравоохранение. Поставленные задачи логично и последовательно вытекают из цели настоящего исследования. Материал введения убедительно отражает как научную новизну, так и практическую значимость диссертационной работы.

Первая глава содержит анализ отечественных и зарубежных данных литературы (всего 356 источников), посвященных современному состоянию проблемы ХРБС, включая данные по распространенности и диагностике, проводимым современным исследованиям и оценкам прогноза.

Во второй главе диссертации отражены материалы и методы исследования; достаточно подробно описана общая структура исследования, критерии включения и исключения в исследование, обоснование объема выборки. Работа выполнена с использованием современных клинических методов, лабораторно-инструментальных, генетических анализов, адекватных поставленным задачам. Дана характеристика основным направлениям исследования, отражены этические аспекты и методы статистической обработки материала.

В третьей главе диссертации автором подробно изложены результаты оценки современной клинической картины пациентов с ХРБС. Так частота выявления острой ревматической лихорадки в анамнезе у исследуемых с ХРБС составила всего 35,8%. Основной причиной обращений к врачу оказалась

клиника ХСН - одышка. В динамике за десять лет получены значимые изменения по показателям эхокардиографии (по линейным размерам предсердий) и ЭКГ высокого разрешения (наклону турбулентности; поздних потенциалов желудочков; дисперсии QT). Приведены данные по снижению выживаемости пациентов при наличии легочной гипертензии (до 84,8%); фибрилляции предсердий (до 89,1%).

Данные по ассоциации единичных нуклеотидных замен и параметров эхокардиографии, спирометрии приведены в четвертой главе. У гомозигот по TNF- α A308A выявлены наиболее низкие обструктивные показатели по данным спирометрии в отличие от исследуемых, гомозиготных по IL-10 A1082A (противовоспалительному цитокину), у которых отмечались наилучшие показатели форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха. Интересными представляются полученные результаты при оценке ассоциации полиморфизма генов β 1-адренорецепторов и variability сердечного ритма: значения показателей общего тонуса, симпатического и парасимпатического отделов были минимальны у гомозигот Ser49Ser.

В пятой главе описана динамика синдрома обструктивного апноэ сна, показывающая увеличение числа эпизодов обструктивного апноэ на 14,6 эпизода за десять лет наблюдения. Описана связь между показателями линейных размеров левого желудочка, гипертрофии левого желудочка и синдромом обструктивного апноэ сна: наибольшая дилатация полостей и выраженность гипертрофии отмечена у исследуемых с большей тяжестью обструктивного апноэ.

Результаты изучения эндотелиальной дисфункции, представленные в шестой главе, показали наибольшую выраженность изменений в системе мелких резистивных артерий у пациентов с I-II функциональным классом ХСН и отсутствие значимых различий в системе крупных проводящих артерий. В динамике значимых изменений эндотелиальной функции не получено.

В седьмой главе описаны изменения вегетативной нервной системы. Выявлено нарастание парасимпатического тонуса при III функциональном классе ХСН и снижение симпатического тонуса. Оценка вегетативной нервной системы не показала значимой динамики за время наблюдения. Хотя в случае снижения реактивности симпатической нервной системы выявлено увеличение линейных размеров левого желудочка.

Результаты оценки качества жизни в восьмой главе не показали значимой динамики за десять лет по большинству шкал. Отсутствовала динамика и показателей тревоги и депрессии, хотя в целом у пациентов с ХРБС выявлено снижение качества жизни и показателей тревоги и депрессии. Наличие легочной гипертензии и уменьшение площади митрального отверстия сопровождалось снижением качества жизни у пациентов с ХРБС.

Результаты оценки длительной медикаментозной терапии исследуемых с ХРБС с использованием основных групп препаратов для лечения ХСН в девятой главе продемонстрировали влияние иАПФ или сартанов на размеры правого желудочка и качество жизни. Значимого влияния на показатели эхокардиографии терапия спиронолактоном и селективными β_1 -адреноблокаторами не оказывала. Однако, длительная терапия иАПФ или сартанами, спиронолактоном снижала риск неблагоприятного исхода у исследуемых с ХРБС.

Сравнение показателей умерших и выживших пациентов с ХРБС в десятой главе позволило выявить разницу в размерах предсердий, левого желудочка, обструктивных и рестриктивных показателях функции внешнего дыхания, турбулентности ритма и интервале QT как исходно, при включении в исследование, так и при сравнении данных, полученных при завершении исследования. Для площади митрального отверстия и давления на трикуспидальном клапане выявлен вклад прогрессирования показателей в риск смерти пациентов с ХРБС.

В процессе обстоятельного обсуждения результатов исследования соискателем проанализированы и обобщены полученные результаты и

проведена дискуссия по наиболее важным результатам исследования. Выводы логично следуют из поставленных задач и основаны на полученных результатах исследования, которые, в свою очередь, позволили автору предложить ряд интересных практических рекомендаций.

Замечания по проведенному исследованию

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования нет. Автору указано на недостатки в оформлении таблиц и рисунков, техническом оформлении текстового материала, орфографические и стилистические ошибки. Указанные недочеты не отражаются на общей положительной оценке работы.

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

1. Какие показатели эхокардиографии наиболее значимы как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ХРБС?
2. Какая причина незначительных изменений показателей качества жизни при десятилетнем наблюдении?

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 самостоятельной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной проблемы внутренних болезней – разработке теоретических положений по прогрессированию хронической ревматической болезни сердца и выживаемости пациентов, улучшающей подходы к ведению больных, решение которой можно квалифицировать как крупное научное достижение.

По своей актуальности, методам и объему выполненных исследований,

научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертация Петрова Вадима Сергеевича соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденной Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции, утвержденной Правительством Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой госпитальной
терапии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России
доктор медицинских наук
(14.01.04 – Внутренние болезни),
профессор

Ребров Андрей Петрович

« 14 » 05 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России), 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, телефон: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00, e-mail meduniv@sgmu.ru, официальный сайт: <http://www.sgmru.ru>

Подпись д.м.н, профессора А.П. Реброва заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России
д.м.н.



Т.Е. Липатова