



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«27» 10 2021 г. № 4/16/996  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по научной работе  
доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко

«27» \_\_\_\_\_ 2021 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Прокоповой Ларисы Васильевны «Роль рутинных клинических показателей и некоторых биомаркеров в оценке прогноза у больных стабильной систолической сердечной недостаточностью», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.**

Несмотря на все достижения современной медицины, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных причин инвалидизации и смертности больных, которая ложится тяжелым бременем на здравоохранение любой страны. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте распространенности ХСН во всех странах мира, независимо от политической и экономической ситуации и по мнению ведущих мировых кардиологов является той ценой, которой мы расплачиваемся за значительные успехи в лечении другой кардиологической патологии. Зачастую длительно

существующее сердечно-сосудистое заболевание постепенно, исподволь приводит к манифестации хронической сердечной недостаточности, которая в свою очередь значительно ограничивает качество и продолжительность жизни пациентов, повышает затраты системы здравоохранения на оказание медицинской помощи данной категории больных.

В общей популяции хроническая сердечная недостаточность диагностируется более чем у 50% взрослых. Пятилетняя выживаемость при хронической сердечной недостаточности составляет от 26 до 43%. Прогноз при хронической сердечной недостаточности хуже, чем при некоторых формах злокачественных заболеваний, что характеризует данное заболевание как ведущую нерешенную проблему здравоохранения.

Прогнозирование же выживаемости при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка является ключевым моментом в лечении пациента, помогающим в принятии обоснованного решения при стратегическом планировании тактики медицинской помощи. Для оценки роли в прогнозировании одногодичной выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка используются специальные калькуляторы и шкалы с множеством различных показателей. Однако, широкодоступный способ одногодичного прогнозирования выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка в Российской Федерации отсутствует.

С этой позиции, тема исследования, целью которого явилось изучение связи клинико-лабораторных показателей и способов, в том числе предложенных ранее, для оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка, с исходами, и основываясь на полученных данных, оптимизация прогнозирования выживаемости в течение 1 года для этой когорты больных,- является актуальной и своевременной.

Все это подчеркивает ценность и важность диссертационной работы Прокоповой Л.В.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Научная новизна диссертационной работы Прокоповой Л.В. не вызывает сомнений. Впервые выявлен ряд новых факторов, характеризующих прогноз выживаемости пациентов: возраст дебюта сердечной недостаточности, уровень систолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, частота дыхательных движений, рассчитанная за 1 минуту в состоянии покоя; анизоцитоз.

Впервые установлена существенная негативная роль для выживаемости в течение 1 года больного с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка наличие очагов хронической инфекции, а также сочетания артериальной гипертензии и злоупотребления алкоголем в анамнезе. В диссертационной работе автор исследовал основные показатели, отражающие патогенетические механизмы сердечной недостаточности, а именно миелопероксидазу, высокочувствительный тропонин, растворимую изоформу белка-рецептора интерлейкина-1, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида. Последний из перечисленных показателей продемонстрировал наиболее тесные взаимосвязи с клинико-гемодинамическими показателями и предиктивную значимость, а значение для прогноза концентрации высокочувствительного тропонина в сыворотке крови у больных со стабильной фазой сердечной недостаточности не было подтверждено.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.**

Достаточный объем исследований, тщательная статистическая обработка данных дали возможность получения аргументированных и доказательных выводов.

Изучение клинических проявлений, данные расширенных биохимических и функциональных исследований и последующая обработка полученных данных с помощью статистического анализа позволили разработать новый

научно обоснованный способ количественной оценки выживаемости в течение 12 месяцев.

Произведено научное обоснование невозможности использования у больных в стабильной фазе сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, следующих способов прогнозирования неблагоприятного исхода в течение 1 года: HFSS, EFFECT, SHFM, MAGGIC, ЗС-НФ, - так как они завышают вероятную выживаемость.

Расширены представления о существенном прогностическом значении сочетания разных факторов риска, в частности комбинации артериальной гипертензии и злоупотребления алкоголем у пациентов с дилатацией левого желудочка.

Продемонстрировано, что наличие очагов хронической инфекции полости рта у пациентов с систолической сердечной недостаточностью является дополнительным фактором ухудшения прогноза выживаемости в течение 1 года.

Подтверждена важность микроскопического исследования эритроцитов по данным клинического анализа крови у пациентов в стабильной фазе сердечной недостаточности на фоне низкой фракции выброса левого желудочка, как маркера неблагоприятного прогноза выживаемости.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических, в том числе международных, конференциях: «Heart Failure 2012» (Belgrade/Serbia, 2012), «Heart Failure 2013» (Lisbon/Portugal, 2013), «Heart Failure 2014» (Athens/Greece, 2014), «Heart Failure 2015» (Spain, 2015), Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure (Greece, 2019), Heart Failure 2020 and the World Congress on Acute Heart Failure (Spain, 2020). На национальных конгрессах и конференциях: XI Конгресс «Сердечная недостаточность» (Москва, 2011), XII Конгресс «Сердечная недостаточность», (Москва, 2012), IV Ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, 2012), «Актуальные

вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2012. LXXIII научно-практическая конференция» (Санкт-Петербург, 2012), V Ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, 2013), Клиническая лабораторная диагностика 2014, Российский национальный конгресс кардиологов 2014 (Санкт-Петербург, 2014), XIV Конгресс «Сердечная недостаточность 2014» (Москва, 2014), VII Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов (Санкт-Петербург, 2015), Образовательный форум «Российские дни сердца» (Москва, 2017), Сердечная недостаточность (Москва, 2017), Алмазовские чтения (Санкт-Петербург, 2018), Образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2018) Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2018), Российские дни сердца (Санкт-Петербург, 2019), Национальный медицинский инновационный форум (Санкт-Петербург, 2019).

### **Структура и содержание работы.**

Диссертационная работа Л.В. Прокоповой изложена на 123 страницах, состоит из введения, 4 глав: обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 154 источника (10 отечественных и 144 иностранных), иллюстрирована 28 таблицами и 14 рисунками.

Во введении четко изложены задачи исследования, его научная новизна, практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и подтверждаются полученными данными.

В первой главе представлен обзор литературы, который написан ёмко и глубоко, с учетом задач собственного исследования. Обзор включает в себя анализ результатов современных российских и зарубежных исследований за последнее десятилетие и в полной мере отражает состояние рассматриваемой проблемы. Из анализа литературы, представленного в обзоре, логически вытекает цель диссертационного исследования и обоснование задач.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны объект и дизайн исследования, методы исследования, клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования, специальные методы исследования (определение биомаркеров: N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, растворимая изоформа белка-рецептора интерлейкина-1, миелопероксидаза, высокочувствительный тропонин) и методы статистической обработки материала.

В третьей главе автором представлены результаты собственных исследований. Приведены клинические особенности обследованных больных с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка. У большей части пациентов, включенных в исследование, имела место отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. Сопутствующая патология была представлена характерным для российского пациента по частоте встречаемости коморбидных состояний: хронической обструктивной болезнью легких, подагрой, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, когнитивными нарушениями, дисциркуляторной энцефалопатией, артериальной гипертензией, компенсированным сахарным диабетом 2 типа, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Чаще всего у обследованных пациентов выявлялась несанированная полость рта, встречающаяся в 61% случаев. Приведена апробация пяти существующих способов прогнозирования достижения конечной точки в течение 1 года (калькулятора HFSS, шкалы EFFECT, способа 3C-HF, шкалы MAGGIC, модели SHFM), которая показала их малую пригодность для оценки вероятности неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка II-IV ФК, находящихся в стабильной фазе заболевания на фоне современной оптимальной медикаментозной терапии, включающей электрофизиологические методы. Также в 3 главе представлен анализ влияния этиологии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года. Выявлено, что среди

изученных причин хронической сердечной недостаточности, а именно ИБС, перенесенного миокардита, дилатационной кардиомиопатии и кардиомиопатии смешанного генеза, последняя в 5 раз чаще встречается у пациентов, достигших комбинированной конечной точки. Проведен анализ влияния гендерного фактора, стадии и функционального класса, возраста, анамнестических данных, на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года. По результатам проведенного анализа показано отсутствие влияния гендерного фактора на прогноз выживаемости в течение 1 года, а также тесной ассоциации стадии и функционального класса СНФВ с прогнозом выживаемости в течение 1 года. Выявлено, что возраст пациента, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности является маркером неблагоприятного прогноза. Приведена картина «типичного» пациента, достигшего конечной контрольной точки в течение 12 месяцев: наличие отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, когнитивных нарушений, дисциркуляторной энцефалопатии и несанированной полости рта на момент включения в исследования. Проведен анализ ассоциации лабораторных, инструментальных данных и состава терапии на достижение комбинированной конечной точки в течение 1 года. На основании полученных данных разработана модель качественной оценки прогноза для разных уровней медицинской помощи и количественной оценки прогнозируемой выживаемости. В результате проведенного регрессионного анализа Кокса получена формула количественной оценки выживаемости в течение 12 месяцев, в которую вошли следующие показатели: частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений в 1 минуту, уровень систолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза, концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови.

В главе 4 (обсуждение результатов) автор подводит итоги проведенной работы, сопоставляет собственные результаты с литературными данными. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют

поставленным задачам, обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая научную новизну и практическую значимость результатов, полученных в исследовании. Основные положения и результаты диссертации достаточно полно отражены в печатных работах.

По материалам диссертации опубликованы 32 печатные работы, из них 4 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, получено 2 патента на изобретение.

Автореферат оформлен согласно требованиям ГОСТ и полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание. Тема диссертационной работы соответствует специальности. Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается значительным и репрезентативным объемом выборки с использованием современных методов исследования с последующей обработкой полученных результатов современными методами математической статистики.

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

Полученные данные, дополняющие соответствующие представления об особенностях течения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, и роль рутинных клинических показателей, а также некоторых биомаркеров в оценке прогноза у больных стабильной систолической сердечной недостаточностью, могут использоваться в работе лечебно-профилактических учреждений, что повысит качество лечения. Материалы исследования целесообразно использовать в учебном процессе по циклам терапия и кардиология.

#### **Замечания к работе.**

Принципиальных замечаний нет.

В процессе изучения работы возникли некоторые вопросы:

1. Вами установлена существенная негативная роль для выживаемости в течение 1 года больного с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка при наличии очагов хронической



инфекции ротовой полости. Каковы на Ваш взгляд патогенетические механизмы этой выявленной корреляции?

2. В Вашем диссертационном исследовании показано, что к новым факторам, характеризующим прогноз выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса, наблюдающихся специалистом по сердечной недостаточности, относятся возраст, в котором дебютировала клиника сердечной недостаточности, уровень систолического артериального давления, измеренный на 5 минуте ортостаза; частота дыхательных движений, рассчитанная за 1 минуту в состоянии покоя и анизоцитоз. Как Вы можете объяснить связь анизоцитоза по данным клинического анализа крови и выживаемость данной категории пациентов?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Прокоповой Ларисы Васильевны «Роль рутинных клинических показателей и некоторых биомаркеров в оценке прогноза у больных стабильной систолической сердечной недостаточностью», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20 – кардиология, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для кардиологии – изучена связь клинико-лабораторных показателей с исходами течения стабильной сердечной недостаточности, оценены новые и предложенные ранее шкалы оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка. Основываясь на полученных данных, оптимизировано прогнозирование выживаемости в течение 1 года для этой когорты больных.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов

представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Прокопова Лариса Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания № 2 от « 05 » октября 2021 года.

Начальник кафедры и клиники факультетской терапии  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
доктор медицинских наук профессор

 Тыренко Вадим Витальевич

« 11 » октябре 2021 года

