

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

д.м.н., доцента **Штегмана Олега Анатольевича** на диссертационную работу Калашниковой Натальи Михайловны «Прогнозирование исходов постинфарктной хронической сердечной недостаточности у жителей Забайкальского края в период пандемии новой коронавирусной инфекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. - Внутренние болезни.

### **Актуальность темы исследования**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приняла размеры эпидемии, что преимущественно обусловлено постарением населения, широкой распространённостью артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также успехами в спасении больных, перенесших инфаркт миокарда. Другая пандемия, внезапно охватившая планету, осложнила течение хронических сердечно-сосудистых заболеваний и затруднила оказание помощи больным, страдающим этими патологиями. Изучение и поиск решений проблем больных ХСН, возникших и обострившихся в период пандемии новой коронавирусной инфекции, является актуальной задачей медицинской науки.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достаточная выборка в размере 80 пациентов из 585 больных, включённых в Госпитальный регистр больных АГ, ИБС и ХСН с подробным обследованием и годичным наблюдением, позволила получить достаточно точные результаты анализа. Само по себе формирование регистра больных ХСН ещё не вносит глубокого понимания в процесс формирования и динамики ХСН, особенно в таких меняющихся условиях, как возникновение новой коронавирусной инфекции. В целом автором продемонстрировано, что вне зависимости от перенесения COVID-19 ХСН на фоне ИБС протекает по своим законам, но появляются определённые особенности в виде нарастания встречаемости болей и дискомфорта в грудной клетке после перенесения новой коронавирусной инфекции.

Автором убедительно показано повышение прогностической ценности NT-proBNP, при одновременной оценке уровня sST2 в плазме крови больных ХСН. При этом 2-й показатель больше ассоциирован с негативным прогнозом сердечно-сосудистых событий. Разработанная прогностическая модель с

включением данных параметров позволит повысить точность в принятии решения об интенсификации лечения ХСН.

Соискателем охарактеризован Госпитальный регистр больных АГ, ИБС и ХСН. Выполнен анализ частоты назначения различных лекарственных средств, что даёт представление о правильности лечебной тактики в реальной клинической практике в сравнении с клиническими рекомендациями.

Автором продемонстрирована корреляция между морфофункциональными параметрами сердца и повышением уровней NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью.

Есть некоторые замечания к выводам диссертации.

Первая часть 1-го вывода звучит слишком банально. А какие ещё причины ХСН можно найти у больных госпитального регистра АГ, ИБС, ХСН, кроме АГ и ХСН? То, что пожилой возраст предрасполагает к ХСН, не имеет никакой новизны. Вот другие части этого вывода имеют практическую значимость, т.к. содержат детали о причинах и коморбидности. Это же относится и к 1-му положению, выносимому на защиту.

2-й вывод диссертации не точен, т.к. доли больных с тяжёлыми функциональными классами, увеличением объёма левого предсердия и снижением ФВ менее 40% в 1-й и 2-й группах не имели статистически значимого отличия.

3-й вывод констатирует отсутствие значимых отличий в содержании NT-proBNP у больных, госпитализированных с ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза как у перенесших COVID-19, так и не переносящих его (увеличение на 82% против увеличения на 86% в сравнении с верхней границей нормы). Т.е. какого бы происхождения не была ХСН, на определённом уровне повышения NT-proBNP придётся больного госпитализировать. Повышенное содержания маркера миокардиального фиброза (sST2) у больных после COVID-19 само по себе не говорит об особенностях ХСН у данных пациентов, т.к. в тексте диссертации есть, данные, о том, что у больных ХСН, не переносивших COVID-19, он так же повышен.

1-я практическая рекомендация о необходимости ведение Регистра хронической сердечной недостаточности в Забайкальском крае не вытекает из результатов исследования. Не понятно, как это поможет разработать меры первичной и вторичной профилактики ХСН. Скорее всего Регистр – это возможность своевременно выявить и исправить несоответствующее ведение включённых в регистр больных, при условии наличия контроля. Однако этот аспект в диссертации не изучался.



## **Полнота изложения основных результатов в диссертации и научной печати**

Диссертантка демонстрирует хорошее владения материалом анализируя полученные данные, давая критическую оценку публикациям в отечественной и мировой печати. Материалы исследования опубликованы в 9 научных источниках, из них в 3-х журналах перечня ВАК, в том числе цитируемых в SCOPUS.

## **Научная новизна положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации**

Новизна исследования вытекает из новизны COVID-19 и исследования, проведенного на жителях Забайкальского края. Следует также отметить, что в мире мало исследований с одновременной оценкой уровней NT-proBNP и sST2.

Показано, что у больных ХСН с ОИМ в анамнезе перенесение COVID-19 увеличивает частоту выявления болей или дискомфорта в грудной клетке без увеличения частоты выявления объективных признаков застоя в ближайшие полгода в сравнении с пациентами, не переносившими данного инфекционного заболевания. Уровень NT-ProBNP при этом уменьшался как 1-й, так и 2-й группам. Это наблюдение открывает перспективы дальнейших исследований в области оценки динамики ишемии миокарда и коронарного резерва после перенесения COVID-19.

Соискатель указывает, что «впервые в Забайкальском крае сформирован и проанализирован госпитальный регистр больных хронической сердечной недостаточностью, позволяющий оценить клинико-эпидемиологические особенности ХСН у жителей, постоянно проживающих на данной территории». Однако регистр включал только пациентов с АГ и ИБС, следовательно, эти особенности относятся только к пациентам, имеющим данные заболевания, а не ко всем больным с ХСН. Кроме того, эпидемиологических особенностей выявить не удалось, ввиду того, что данное исследование не относилось к эпидемиологическим в широком смысле. При этом встречаемость тех или иных вариантов параметров у больных ХСН, вошедших в Госпитальный регистр, в диссертации отражена.

## **Оценка содержания и оформления автореферата и диссертации**

Диссертация оформлена в традиционном стиле. Имеющаяся научная информация по проблеме глубоко изучена автором, преимущественно по работам, опубликованным в международной печати. Сама диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Имеются клинические примеры, демонстрирующие эффективность использования предложенной компьютерной программы.

В главе 4 проводится сравнение с данными различных регистров и исследований, но очень скромно осуществляется трактовка полученных или не полученных отличий.

Показано, что больные с COVID-19 имели больше конечный диастолический объём и давление в лёгочной артерии, но при этом лечились хуже (меньший процент применения блокаторов РААС), что затрудняет интерпретацию полученных данных. Вероятно, что больным с COVID-19 не удавалось назначить бета-блокаторы и блокаторы РААС из-за снижения артериального давления или гемодинамической нестабильности, и это тоже может быть отдельным выводом. При этом удивляет сохраняющийся низкий процент назначения этих препаратов через 12 месяцев после перенесения COVID-19, что требует объяснения.

Раздел 3.1. (Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Забайкальском крае) не содержит эпидемиологических данных, а описывает когорту госпитализированных больных АГ, ИБС и ХСН, таким образом, содержание не соответствует названию раздела.

В разделе 3.4 указано, что было оценено прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с перенесённым в анамнезе ИМ. Тогда не ясно, зачем информация о перенесённом ОИМ включена в программу, если больных без ОИМ в анамнезе не было, и при отсутствии ОИМ в анамнезе использование программы будет не эффективно.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании проведённого исследования разработан способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших ОИМ. Эта модель запатентована в виде компьютерной программы и может быть полезна для ранжирования пациентов с ХСН на группы риска и индивидуализации терапии.



С практической позиции очень важными представляются данные о том, что новая коронавирусная инфекция провоцирует у больных декомпенсацию ХСН, а, возможно, и коронарную недостаточность. Большая выраженность ХСН у таких больных может быть связана не только с перенесением COVID-19, но и с недостаточностью назначения патогенетической терапии. Эти данные указывают на необходимость упреждающей тактики врача, направленной на назначение и наращивание 4-компонентной терапии, перевод больного на более эффективные средства лечения ХСН.

### **Уровень внедрения результатов исследования**

Полученные результаты выполненного исследования внедрены в учебный процесс кафедр факультетской терапии, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, лечебно-диагностическую практику кардиологического и терапевтического отделений ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы.

### **Личное участие автора работы**

Во всех публикациях, отражающих материалы исследования автор и её научный руководитель стоят на первом месте, что свидетельствует о том, что соискатель большую часть работы выполнила самостоятельно при направляющей роли своего непосредственного руководителя. Это позволило автору лично доложить основные результаты работы на форумах и съездах различного уровня (IX съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2021), XI Международного форума кардиологов и терапевтов (Москва, 22-24 марта 2022 года), V съезде терапевтов Республики Татарстан (Казань, 31 марта – 1 апреля 2022 года)).

### **Вопросы:**

1. В описанном Госпитальном регистре 93% больных получали ИАПФ или АРА, 79% - бетаблокаторы, но всё-таки были госпитализированы. Что явилось причиной госпитализации/декомпенсации у больных, получающих трёхкомпонентную терапию ХСН в достаточных дозах с высокой комплаентностью?

2. Имелась ли связь тяжести поражения лёгких у больных 1-й группы (по КТ) с выраженностью ХСН (по NT-proBNP, ФВ, СДЛА)?

3. В сравниваемые группы включались только пациенты с ХСН, при этом большинство имели нормальную ФВ, а 4 пациента ещё имели нормальную диастолическую функцию ЛЖ. У пациентов 3-й группы исходная медиана содержания NT-proBNP была 128 пг/мл, при этом граница диагностики лежит на 125 пг/мл. Первые квартиль находился в пределах нормы (7 больных имели нормальные показатели этого маркера). На основании чего у них была диагностирована ХСН?

4. Как диагностировалась ИБС у больных без значимых стенозов коронарных артерий?

5. С чем связано недостаточное использование блокаторов РААС и бета-блокаторов у больных 1-й группы через год после перенесения COVID-19?

6. Существует ли отличие в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между группами пациентов перенесших инфаркт в зависимости от перенесения COVID-19?

Существенных замечаний по структуре работы, набору материала и анализу результатов нет. Следует отметить, что часть выводов не совсем новы, либо не полностью обоснованы. При этом представленный научный труд представляет явную пользу как для науки, так и для практики, а сформулированные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности представленного на защиту научного труда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Калашниковой Натальи Михайловны «Прогнозирование исходов постинфарктной хронической сердечной недостаточности у жителей Забайкальского края в период пандемии новой коронавирусной инфекции», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Зайцева Дмитрия Николаевича, является завершённой научно-квалификационной работой, в результате которой содержится решение поставленных научных задач в полном объеме, продемонстрированы прогностические возможности оценки уровня NT-proBNP совместно с sST2, разработана формула для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у изучаемой группы пациентов. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пункта 9 Положения «О присуждении ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученых степеней кандидата наук, а ее автор заслуживает



присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Заведующий кафедрой мобилизационной  
подготовки здравоохранения,  
медицины катастроф и  
скорой помощи с курсом ПО  
ФГБОУ ВО «Красноярский  
государственный медицинский  
университет имени профессора  
В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук



Штегман Олег Анатольевич

Подпись д.м.н., доцента, Штегмана О.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
д.м.н., проф.



Н.Н. Медведева

«12» сентября 2023г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 660062, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Академика Курчатова,  
зд. 17

Тел: 8-903-921-72-74

E-mail: cvb2@list.ru