

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/009-2024

решение диссертационного совета от 23 апреля 2024 года № 15

О присуждении Макаровской Марии Владимировне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса», в виде рукописи по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология к защите 27 февраля 2024 года, протокол № 9/3 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Макаровская Мария Владимировна 1975 года рождения в 1999 году окончила Московскую медицинскую академию им. И.М.Сеченова, г. Москва по специальности «лечебное дело».

С 2020 года обучается в заочной аспирантуре при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2007 года работает врачом функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения №2 ГБУЗ Клинико-

диагностического центра №4 Департамента здравоохранения города Москвы по настоящее время.

Диссертация «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса», по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре общей врачебной практики Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научные руководители:**

- доктор медицинских наук, профессор, Рязанов Алексей Сергеевич, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт профессионального образования, кафедра общей врачебной практики, профессор кафедры;

- доктор медицинских наук, профессор, Ших Евгения Валерьевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, заведующая кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

- Виллевальде Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии, заведующая кафедрой;

- Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой - дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Рязань в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, Заслуженным деятелем науки РФ Якушиным Сергеем Степановичем – заведующим кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы и доктором медицинских наук, профессором, Якушевой Еленой Николаевной – заведующим кафедрой фармакологии указала, что диссертационная работа Макаровской Марии Владимировны на тему «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению эффективности использования сакубитрила/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией, имеющей существенное значение для клинической медицины, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Макаровская Мария Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, общим объемом 1,9 печатных листа, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 научная статья в иных изданиях, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно-поликлинической практики / А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, **М.В. Макаровская**, А.А. Кудрявцев // **Вестник РАМН.** - 2020. - № 75(5). – С. 514–522. [Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий.
2. Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональной митральной регургитацией / А.С. Рязанов, Е.В. Ших, О.В. Кечина, **М.В. Макаровская**, А.А. Кудрявцев // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** - 2022. - №18(6). – С.662-668. [Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий.
3. Angiotensin receptor- neprilysin inhibitors and cardiac remodeling / Ryazanov A.S., Shikh E.V., **Makarovskaya M.V.**, Kudryavtsev A.A. // **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.**–2023-56:e12616. Электрон. версия.

URL:<https://doi.org/10.1590/1414-431X2023e12616>. [Scopus, PubMed]

**оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили отзывы: от доктора медицинских наук, профессора заведующей кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж – Батищевой Галины Александровны, доктора медицинских наук, профессора заведующей кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань – Максимова Максима Леонидовича, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, (МНОЦ МГУ) , г. Москва – Орловой Яны Артуровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Рязань выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области внутренних болезней и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно влияния ингибиторов системы ренин-ангиотензин и неприлизин, используемых для лечения хронической сердечной недостаточности, на состояние сердечно-сосудистой системы.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по изучению эффективности применения сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией (ВМР). Изучена клиническая значимость использования метода определения эффективной площади отверстия регургитации митральных створок, имеющая существенное значение для клинической медицины.

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных проведена оценка сравнительной эффективности сакубитрила/валсартана и валсартана. На фоне приема сакубитрила/валсартана установлены улучшение функционального класса ХСН, переносимости физической нагрузки, сократительной способности миокарда, качества жизни; выявлены положительная динамика уровня NT-proBNP, снижение риска госпитализации по сердечно – сосудистым причинам, снижение митральной регургитации.

В ходе исследования проведена комплексная оценка выраженности ВМР как одного из основных компонентов ремоделирования ЛЖ. По результатам исследования показано использование дополнительных эхокардиографических количественных показателей - эффективной площади отверстия регургитации, проксимальной изоскоростной поверхности.

В ходе работы определена целесообразность включения эффективной площади отверстия регургитации в комплексный клинико-лабораторно-инструментальный подход, также включающий в себя определение N-терминального мозгового натрийуретического пропептида, функциональные пробы (тест 6-минутной ходьбы), оценку качества жизни.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

По результатам проведенного исследования были получены новые данные о влиянии сакубитрила/валсартана на течение сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) и ВМР.

Сакубитрил/валсартан по сравнению с валсартаном приводит к более выраженной положительной динамике уровня NT-pro BNP.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между изменением концентрации NT-proBNP и параметром эффективной площади отверстия регургитации, что дает возможность использования данного показателя в качестве объективного параметра выраженности митральной регургитации.

Установлено, что применение сакубитрила/валсартана в составе комплексной терапии снижает риск госпитализации по сердечно – сосудистым причинам в 1,6 раза по сравнению с применением валсартана.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

Установлены благоприятные эффекты 12-месячного лечения сакубитрилом/валсартаном на параметры клинического, морфофункционального статуса миокарда, динамики биомаркеров тяжести ХСН и ВМР. В результате проведенной работы было показано, что у данных пациентов целесообразно выполнять углубленное эхокардиографическое исследование с определением эффективной площади отверстия регургитации и проксимальной изоскоростной поверхности, что позволяет детально изучить геометрию и функцию клапана при ВМР и имеет важное значение в выборе тактики лечения пациента в каждом конкретном случае.

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Макаровской М.В. внедрены в лечебный процесс консультативно – диагностического отделения №2 ГБУЗ Клинико – диагностического центра № 4 ДЗМ, являющегося клинической базой кафедры Общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета).

Предложенная модель диагностической и лечебной тактики у пациентов с ВМР и СНнФВ может быть адаптирована и интегрирована в амбулаторно – поликлиническую практику.

Полученные результаты могут быть использованы в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

### **Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Впервые в отечественной литературе в амбулаторно – поликлинической практике так детально рассмотрена эффективность использования сакубитрила/валсартана у пациентов с СНФВ и ВМР.

Идея исследования базируется на анализе практики, обобщении передового опыта (автором проанализирован достаточный объем отечественных и зарубежных источников). Соискателем использованы современные методы сравнения авторских данных и данных, ранее полученных по рассматриваемой тематике. Теория основана на результатах анализа данных пациентов с СНФВ и ВМР на фоне лечения сакубитрилом/валсартаном или валсартаном; на поиске корреляционных связей между качественными и количественными параметрами степени МР и особенностями течения ХСН; основывается на известных, проверенных фактах и согласуется с ранее опубликованными данными по теме диссертации и смежным отраслям. Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений, обусловлена достаточным объемом исследования (в анализ эффективности включено 90 человек от 40 лет и старше).

Автором использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом (StatTech v. 3.0.9; разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Проведено эхокардиографическое исследование сердца, исследованы цветовые, непрерывные и импульсно-волновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов; изучены параметры степени МР (эффективная площадь отверстия регургитации, объем регургитации, ширина Vena contracta, фракция регургитации); в работе определялась концентрация сердечного биомаркера NT-proBNP в сыворотке крови твердофазным



хемилюминесцентным иммуноферментным методом на анализаторе Immulite 2000 XPI (Производитель: Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) с помощью коммерческих наборов NT-proBNP (Immulite).

**Личный вклад соискателя заключается в следующем:**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе автором, получены самостоятельно на клинической базе кафедры Общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах диссертационного исследования (автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, планировании работы, поиске и анализе литературы (отечественные и зарубежные источники) по теме диссертационной работы, наборе пациентов, участии в клиническом обследовании и наблюдении за пациентами, формировании базы данных. Статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов выполнены лично автором). Автор лично подготовила и опубликовала научные статьи по диссертационной работе в изданиях, индексируемых в международных базах в Scopus, PubMed. Автору принадлежит ведущая роль при внедрении результатов исследования в клиническую практику ГБУЗ Клинико – диагностического центра № 4 ДЗМ

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

Соискатель Макаровская Мария Владимировна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные и практический опыт, аргументировала свою точку зрения: в том числе по вопросам о размерах выборки пациентов, причинах неишемической митральной регургитации, о недостатках метода определения эффективной площади отверстия регургитации и способах их преодоления.

На заседании 23 апреля 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по научной задачи по изучению и сравнению клинической эффективности применения сакубитрила/валсартана и валсартана при СНнФВ и ВМР, присудить Макаровской Марии Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 11 докторов наук по специальностям рассматриваемой диссертации (5 докторов наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни и 6 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология) из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 16, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Морозова Татьяна Евгеньевна

Дроздов Владимир Николаевич

«25» апреля 2024 года