



Макаровская Мария Владимировна, 1975 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова в 1999 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.18 Внутренние болезни, 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1663/Аз от 06 апреля 2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2007 года работает в должности врача функциональной диагностики консультативно – диагностического отделения №2 ГБУЗ Клинико – диагностического центра № 4 Департамента здравоохранения города Москвы по настоящее время.

#### **Научные руководители:**

Рязанов Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры Общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой Общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной

фракцией выброса», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни; 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Макаровской Марии Владимировны на тему «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса» является законченной научно – квалификационной работой, выполненной на высоком научно – методическом уровне и содержащей новые научные положения, касающиеся лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса. Диссертационная работа выполнена по общепринятой схеме. Обзор литературы хорошо структурирован, содержит исчерпывающий и глубокий анализ опубликованных материалов, включая роль ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина в лечении хронической сердечной недостаточности, вопросы патофизиологии вторичных изменений митрального клапана, механизма возникновения и критериев количественной оценки вторичной митральной регургитации.

Автором сформулированы цели и задачи исследования. Для решения поставленных задач были использованы современные клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов, применены специализированные опросники. Для оценки статистической значимости полученных результатов использованы адекватные методы статистического анализа. Материал корректно оформлен, изложен доступным языком и дополнен таблицами и иллюстрациями.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Вторичная митральная регургитация (ВМР) играет немаловажную роль в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Pirard LA et al, 2010], распространенность которой в популяции России

составила 7% случаев (7,9 млн. человек) [Арутюнов А.Г. и др., 2015]. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями Общества сердечно – сосудистой недостаточности (ОССН) – Российского кардиологического общества (РКО) – Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по сердечной недостаточности [Мареев В.Ю. и др., 2020], медикаментозное лечение пациентов с ХСН является основой терапии. Хотя  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) могут частично ослаблять дилатацию ЛЖ и ремоделирование после повреждения миокарда [Мареев Ю. В. и др., 2017], их влияние на ремоделирование ЛЖ является недостаточным для снижения тяжести митральной регургитации (МР). Заболеваемость и смертность пациентов с ВМР остаются высокими, несмотря на стандартную проводимую медикаментозную терапию [Asgar AW et al, 2015]. В литературе отсутствуют результаты проспективных клинических исследований, проведенных в условиях амбулаторной практики с применением количественной оценки митральной регургитации, оценивающие динамику ВМР на фоне проводимой медикаментозной терапии [Pirard LA et al,2010; Asgar AW et al,2015].

В национальных клинических рекомендациях был одобрен в качестве замены ингибиторов АПФ или БРА у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [Мареев В.Ю. и др., 2018; Yancy CW et al, 2017] новый комплекс валсартана с ингибитором неприлизина сакубитрилом. Согласно результатам клинических исследований, данный комплекс превосходит эффективность эналаприла в снижении риска смерти и уменьшении числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) у симптоматических пациентов со сниженной ФВ [Hubers SA et al, 2017; В.С. Моисеев и др,2016; Кобалава Ж.Д., 2015; McMurray JJ et al, 2014]. Ингибитор неприлизина обладает вазодилатирующими эффектами и способствует экскреции натрия [Hubers SA et al,2016; Мареев В.Ю., 2016], благодаря чему комбинированное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина имеет более выраженные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, чем применение только

ингибитора АПФ или только БРА [Solomon SD et al, 2012]. Актуальной является проблема поиска эффективных лекарственных средств для лечения ВМП. Доклинические исследования фармакологических эффектов ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АПНИ) позволяют предположить фармакодинамическую эффективность при применении этих препаратов при ВМП. Целью исследования является оценка клинической эффективности применения комбинации сакубитрила/валсартана при ВМП. Операция на МК является стандартом лечения первичной тяжелой МР, результаты вмешательств на МК для вторичной тяжелой МР остаются неоптимальными, и эти варианты могут быть рассмотрены только у тщательно отобранных пациентов с тяжелыми симптомами, не реагирующими на оптимальную медикаментозную терапию, обычно недостаточную, потому что ингибиторы АПФ, БРА и  $\beta$ -блокаторы не способны обратить вспять неблагоприятное ремоделирование ЛЖ и ВМП [Nishimura RA et al, 2016]. В исследовании PARADIGM-HF (проспективное сравнение сакубитрила/валсартана с ингибитором АПФ для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) сакубитрил/валсартан значительно снижал заболеваемость и смертность по сравнению с эналаприлом [McMurray JJ et al, 2014], и замена ингибитора АПФ или БРА на сакубитрил/валсартан рекомендуется у пациентов с симптомами СН и сниженной ФВ [Yancy CW et al, 2017]. В большинстве исследований, включая исследование PARADIGM-HF, влияние сакубитрила/валсартана на структуру и функцию сердца не оценивалось [Michler RE et al, 2013]. В результате лечения сакубитрилом/валсартаном предполагается достичь значительного снижения ВМП без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений. Рассматривается возможность использования сакубитрила/валсартана для оптимальной медикаментозной терапии пациентов с СН и вторичной МР. ВМП часто встречается и часто бессимптомна у пациентов с СН или инфарктом миокарда [Michler RE et al, 2013], в данном случае в качестве метода диагностики целесообразно применять эхокардиографию для оценки МР [Pirard LA et al, 2010; Nishimura RA et al, 2016].

В нескольких небольших исследованиях изучалось влияние медикаментозной терапии на ВМР – но они были с открытыми метками или использовали качественную оценку МР [Asgar AW et al, 2015]. Проведено рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность БРА с сакубитрилом/валсартаном при ВМР у пациентов с СН – PRIME исследование [Duk-Hyun Kang et al, 2019].

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

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Макаровской М.В., получены ею самостоятельно на клинической базе кафедры Общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени 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; планирование работы, поиск и анализ литературы (отечественные и зарубежные источники) по теме диссертационной работы, набор пациентов, участие в клиническом обследовании и наблюдении за пациентами, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов выполнены лично автором).

Макаровская М.В. участвовала в апробации результатов исследования на Международном Форуме и Национальных конгрессах с международным участием.

Макаровская М.В. лично подготовила и опубликовала научные статьи по диссертационной работе в научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России и 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.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

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, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Выводы и практические рекомендации автора диссертационной работы основаны на результатах анализа данных достаточного количества пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией на фоне лечения сакубитрилом/валсартаном или валсартаном.

Достоверность научных результатов подтверждается неукоснительным следованием принципам биомедицинской этики при проведении исследований с участием человека, биологического материала человека.

Методология исследования, план обследования пациентов соответствуют цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

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).

Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждена актом проверки первичного материала.

Работа является самостоятельно выполненным исследованием, текст диссертации проверен системой «Антиплагиат» на наличие заимствований.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В диссертационной работе изучено влияние сакубитрила/валсартана и валсартана на вторичную митральную регургитацию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Полученные в ходе исследования результаты позволили обосновать необходимость применения сакубитрила/валсартана для оптимальной медикаментозной терапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией. На основании данных инструментальных исследований проведена оценка сравнительной клинической эффективности сакубитрила/валсартана и валсартана.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Продемонстрированы преимущества использования сакубитрила/валсартана у пациентов с вторичной митральной регургитацией и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Установлены благоприятные эффекты 12-месячного лечения сакубитрилом/валсартаном в отношении параметров клинического, морфофункционального статуса, динамики биомаркеров тяжести хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией.

В результате проведенной работы было показано, что у пациентов с вторичной митральной регургитацией и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса целесообразно выполнять углубленное эхокардиографическое исследование с определением эффективной площади отверстия регургитации и проксимальной изоскоростной поверхности, что позволяет детально изучить геометрию и функцию клапана при вторичной митральной недостаточности и имеет важное значение в выборе тактики лечения пациента в каждом конкретном случае.



- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в том, что предложенная модель диагностической и лечебной тактики у пациентов со вторичной митральной регургитацией и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса может быть адаптирована и интегрирована в амбулаторно – поликлиническую практику.

Выявлено, что назначение при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и вторичной митральной регургитацией в условиях амбулаторно – поликлинической практики сакубитрила/валсартана стабилизирует клиническое состояние больных, положительно влияет на переносимость физической нагрузки, сократительную способность миокарда, качество жизни, ремоделирование сердца. Применение сакубитрила/валсартана на фоне базовой терапии привело к статистически значимому улучшению функционального класса пациентов, к снижению риска госпитализации.

Разработанные практические рекомендации на основании полученных результатов могут быть использованы в практической деятельности для повышения эффективности диагностики и лечения пациентов со вторичной митральной регургитацией и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Выявлено, что пациентам с вторичной митральной регургитацией и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса при отсутствии противопоказаний целесообразно рассмотреть замену иАПФ/БРА на сакубитрил/валсартан. С целью оценки степени тяжести течения сердечной недостаточности у данных больных целесообразно применять комплексный клинико-лабораторно-инструментальный подход, который включает в себя помимо определения N-терминального мозгового натрийуретического пропептида, функциональных проб (теста 6-минутной ходьбы), оценки качества жизни количественный параметр эхокардиографии - эффективную площадь отверстия регургитации.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры Общей врачебной практики Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины общей врачебной практики, читаемой слушателям курсов и циклов повышения квалификации по направлению подготовки (специальности) 3.1.18 Внутренние болезни; 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, акт № 268 от 06.06.2023 г.

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), акт № 262 от 06.06.2023 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса» (исполнитель - Макаровская Мария Владимировна).

Выписка из протокола №13-23 заседания Локального этического Комитета от 20.07.2023.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует паспортам специальности: 3.1.18 Внутренние болезни, области исследования: п. 3,4; 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, области исследования: п. 18,20.

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

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Эффективность ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при функциональной митральной регургитации /А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, М.В. Макаровская, А.А. Кудрявцев // Клиническая медицина. – 2020. - № 98(2). – С. 106–114.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

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].

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]

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].

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на вторичную функциональную митральную регургитацию по данным амбулаторного исследования / А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, М.В. Макаровская, А.А. Афанасьев // Материалы X международного форума кардиологов и терапевтов. - Приложение к Международному журналу сердца и сосудистых заболеваний. - 2021. - Том 9, №29. - С. 66

2) Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на ремоделирование сердца у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и функциональной митральной регургитацией / А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, М.В. Макаровская, А.А. Афанасьев // Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» - Кардиология. – 2022. - № 62(2). – С.87-88.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» (г. Москва, 2021г.) – Стендовый доклад.

2) Национальный конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2022" (г. Москва, 2022 г.) - Стендовый доклад.

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

от 06.06.2022 г. № 0692/P, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Макаровской Марии Владимировны «Клиническая эффективность сакубитрила/валсартана при хронической сердечной недостаточности с вторичной митральной регургитацией и сниженной фракцией выброса» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.18 Внутренние болезни; 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на совместном заседании учебно – методической конференции кафедры Общей врачебной практики и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Присутствовало на заседании 17 чел.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6/23 от 15 июня 2023 г.

#### **Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой  
Общей врачебной практики  
Института профессионального образования,  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



Т.Е.Морозова