

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Петрикова Алексея Сергеевича на диссертационную работу Хотинского Андрея Александровича «Предикторы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в хирургической практике», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук представленную к защите в Диссертационный совет Д 21.2.058.08 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.1.9. «Хирургия»

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа А.А. Хотинского является одним из немногих и своевременных исследований посвящённых оценке формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) на основе различных факторов риска. Точные эпидемиологические данные о распространенности ХТЭЛГ как в нашей стране, так и в мире отсутствуют. Известно, что ХТЭЛГ примерно развивается у 9,0-15% больных, перенесших тромбоэмболию крупных легочных артерий (ТЭЛА) с высокой инвалидизацией и серьезным снижением качества жизни в течение первых двух лет. Кроме того, формирование тяжелой ХТЭЛГ в течение 5 лет приводит к летальному исходу у 10-15 % больных, перенесших массивную ТЭЛА. Это объясняет активный интерес специалистов к данному заболеванию и побуждает осуществлять научный поиск в отношении различных факторов риска, существенным образом оказывающих влияние на исход заболевания при ТЭЛА.

Однако, в настоящее время не существует однозначных позиций в отношении причин, которые могут свидетельствовать о развитии ХТЭЛГ, степени ее тяжести у конкретного пациента после перенесенной ТЭЛА, а незначительные данные, встречающиеся в отечественной и зарубежной литературе, неоднозначны и противоречивы. Кроме того, следует отметить, что сложный патогенез развития ХТЭЛГ до настоящего времени остается малоизученным. Отсутствуют убедительные данные о факторах риска и различных предикторах, приводящих к развитию этого серьезного заболевания. В исследованиях последних лет наблюдается тенденция к представлению одних и тех же цифр, фигурирующих в ранее опубликованных незначительных публикациях, что, безусловно, не отражает ситуацию в целом. Работы, посвященные факторам риска и причинам развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, единичны и не освещают комплексную совокупность ключевых предикторов. Кроме того, отсутствуют интегральные инструменты для прогнозирования риска развития ХТЭЛГ.

Таким образом, вопросы развития ХТЭЛГ у пациентов с ТЭЛА не решены, а тема диссертаци-

ционной работы Хотинского А.А. весьма актуальна и своевременна. В связи с этим научный поиск предикторов, неблагоприятно оказывающих влияние на развитие ХТЭЛГ у таких пациентов после перенесенной ТЭЛА в остром и отдаленном периоде с учетом современных возможностей диагностики и лечения представляет большой интерес. Результаты, полученные в ходе данной работы, помогают оценить реальный вклад тех или иных факторов риска в развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после эпизода ТЭЛА.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Хотинского А.А. не вызывает сомнений. На большом клиническом материале соискатель разносторонне изучил большое количество предикторов (99 факторов) и установил ключевые значимые факторы риска, способствующие формированию ХТЭЛГ в остром и отдаленном периоде у больных с ТЭЛА. В работе были установлены значимые клинические маркеры и факторы, определяющие вероятность развития ХТЭЛГ, в частности, артериальная гипертензия и постинфарктный кардиосклероз, длительность тромбогенного анамнеза более 10 суток, проксимальная локализация тромбоза в венозном русле нижних конечностей. Было доказано влияние конкретной проводимой тромболитической и антикоагулянтной терапии на развитие ХТЭЛГ, а также значимость характера поражения и количество пораженных сегментов в системе легочной артерии. На основе современного статистического анализа было установлено значимое влияние гемодинамического индекса систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и индекса средней трикуспидальной регургитации в формировании ХТЭЛГ. Следует отметить, что диссертант впервые на основе многофакторного анализа из большого количества возможных факторов риска разработал и предложил прогностический алгоритм, основанный на положительном и отрицательном влиянии ключевых значимых предикторов с чувствительностью метода 93% при специфичности 76% для прогнозирования развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА в ранние сроки, значимый для реальной клинической практики.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, результатов и выводов диссертации

Научные положения и результаты диссертационной работы основаны на комплексном анализе данных клинических и инструментальных исследований 281 пациента после эпизода ТЭЛА в отношении развития ХТЭЛГ в течение трех лет с учетом комплексной оценки большого количества факторов риска за период с 2013 по 2017 гг. на фоне тромболитической и продленной антикоагулянтной терапии.

Соискателем логично определена цель исследования, заключающаяся в определении предикторов развития ХТЭЛГ у пациентов перенесших ТЭЛА путем разносторонней и комплексной

оценки с применением современных статистических методов, включая многофакторный анализ. Для достижения поставленной цели в ходе выполнения диссертационного исследования были успешно решены все поставленные задачи. В работе применены современные методы обследования, включающие использование современных ультразвуковых сканеров, ангиографов и компьютерных томографов, гамма камеры для выполнения сцинтиграфии и других методик.

Статистический анализ проведен с применением современных компьютерных программ, что дало возможность автору провести всесторонний качественный сравнительный анализ и получить значимые результаты. Все исследования автора научно обоснованы. В диссертационной работе использовано достаточное количество пациентов для статистической обработки, а методологически грамотное этапное исследование определяет достоверность полученных результатов.

Выводы, сделанные диссертантом, опираются на достаточное количество клинических наблюдений, данных современных методов диагностики и лечения, вытекают из результатов работы, достоверны, конкретны, в полной мере соответствуют поставленным задачам исследования, отличаются обоснованностью и чёткостью формулировок.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научное значение диссертации имеет детальное описание и роль изученных факторов риска в развитии ХТЭЛГ у больных эпизодом ТЭЛА в раннем и отдаленном периоде. Следует отметить высокий статистический уровень диссертационной работы в плане оценки полученных результатов.

Без сомнений работа является актуальным законченным научным исследованием, результаты которого могут быть использованы в реальной клинической практике у пациентов. Практические рекомендации логично вытекают из материалов диссертационной работы. Доказано, что, несмотря на большое количество различных факторов риска и предикторов формирования ХТЭЛГ, целесообразно ориентироваться на ключевые маркеры, установленные с помощью современных статистических методов, включенных в прогностический алгоритм на основе многофакторного анализа. Это позволяет уже в остром, а также и отдаленном периоде у больных с массивной ТЭЛА выявлять ключевые предикторы и прогнозировать развитие ХТЭЛГ. Полученные новые знания о роли тех или иных факторов риска, новый подход и прогностический алгоритм поможет персонифицировано планировать адекватное комплексное лечение, эффективно проводить вторичную тромбопрофилактику ВТЭО у больных с ТЭЛА уже в острую стадию заболевания, что позволит предотвращать развитие такого серьезного заболевания как ХТЭЛГ.

Практические рекомендации имеют важное прикладное значение и могут с успехом быть использованы в широкой клинической практике медицинских учреждений, прежде всего в работе отделений, специализирующихся на оказании медицинской помощи больным с ВТЭО, включая

ТЭЛА, а также в научной и образовательной деятельности хирургических кафедр медицинских вузов. Результаты диссертационного исследования Хотинского А.А. внедрены в учебный процесс кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» при проведении занятий со студентами и клиническими ординаторами, а также в практику хирургических отделений Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова и ГКБ им. С.С. Юдина (г. Москва).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация выполнена в классическом стиле, изложена на 126 листах печатного текста и состоит из введения, пяти глав, включая обзор литературы, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 7 таблицами и 34 рисунками. Библиографический указатель включает 141 источник, в том числе 16 отечественных и 125 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены ее цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен глобальной проблеме - формированию ХТЭЛГ, факторам риска и причинам, влияющим на ее развитие. Раздел содержит актуальные современные данные об изучаемой проблеме.

Во II главе представлена клиническая часть работы, которая основана на клинических данных 281 пациента с ТЭЛА и ТГВНК. У всех пациентов проводилось тщательное клиническое обследование и сбор анамнеза, осуществлялось всесторонне комплексное клинико-инструментальное исследование, осуществлялось динамическое наблюдение пациентов в течение трех лет амбулаторно, позволившее решить поставленные задачи, получить соответствующие результаты и выводы.

Глава III и IV посвящена различным предикторам развития ХТЭЛГ, включая морфологические и гемодинамические факторы. С помощью методов логистической регрессии было доказано, что, несмотря на имеющееся большое количество факторов риска развития ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА, ключевую роль в формировании ХТЭЛГ играет длительность тромботического процесса более 10 суток, гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, проксимальный характер тромбоза, тромболизис неспецифическими тромболитическими препаратами, прием пероральных антикоагулянтов, высокая легочная гипертензия, регургитация трикуспидального клапана.

Глава V содержит информацию о влиянии изученных факторов риска на отношение шансов развития ХТЭЛГ. Также в главе представлен разработанный прогностический алгоритм на основе

доказанного влияния ключевых предикторов на развитие ХТЭЛГ после эпизода ТЭЛА с чувствительностью 93% при специфичности 76%.

Таблицы и рисунки дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются хорошей наглядной иллюстрацией к представленной информации.

В заключении диссертант анализирует результаты, полученные при решении поставленных задач в исследовании, критически сопоставляя их с литературными данными. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что цель работы достигнута.

Выводы основаны на статистически достоверных результатах. Практические рекомендации вытекают из полученных данных, конкретны и понятны. Список литературы оформлен в соответствии с современными требованиями, в основном содержит работы последних лет. Основные положения и результаты диссертации Хотинского А.А. освещены в 6 научных публикациях, из которых 4 работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения диссертации, наиболее важные и существенные результаты, написан с соблюдением современных требований.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату А.А. Хотинского нет. Присутствующие на страницах диссертации некоторые единичные опечатки, стилистические погрешности не носят существенного значения и не влияют на общую положительную оценку работы.

При прочтении диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Изучалось ли влияние на риск развития ХТЭЛГ таких маркеров как ожирение (ИМТ более 30,0 кг/м²), содержание Д-димера и С-реактивного белка?
2. В какие сроки от развития эпизода ТЭЛА проводился тромболизис в анализируемых группах?
3. С чем связана высокая эффективность применения ПОАК (ривароксабан) у больных в плане профилактики развития ХТЭЛГ по отношению к АВК (варфарин)?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа А.А. Хотинского «Предикторы развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в хирургической практики», является законченной научно-квалификационной работой, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Кузнецова М.Р., содержащая новое решение актуальной научной задачи – выявление значимых факторов риска, ассоциированных с развитием хронической тромбоэмболи-

ческой легочной гипертензии, имеющая существенное значение для специальности 3.1.9. – «хирургия». Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.9. – «хирургия».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры
факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петриков Алексей Сергеевич
(14.01.17 - хирургия, 14.01.21 – гематология и переливание крови)

24.11.2021

Подпись А.С. Петрикова заверяю



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Телефон: +7 (3852) 566-800
e-mail: rector@agmu.ru
<http://www.asmu.ru>