

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

Филиппова Евгения Владимировича

на диссертационную работу Клименко Алеси Александровны
«Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая
тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней
(сравнительное изучение)», представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Необходимость структурировать накопленный опыт и знания в области легочной гипертензии (ЛГ) является актуальной и на сегодняшний день. Под термином «легочная гипертензия» понимают гетерогенную группу заболеваний, объединенных общим патогенетическим механизмом — повышением легочного сосудистого сопротивления, прогрессирующее нарастание которого ведет к развитию дисфункции правого желудочка с формированием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов вне зависимости от этиологического фактора ЛГ. Эпидемиологических данных ЛГ в настоящее время недостаточно для унификации цифр распространенности и показателей заболеваемости, полученных на основе современных регистров больных с ЛГ. В Российской Федерации отсутствует единый национальный регистр для пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и ХТЭЛГ, ЛГ при патологии левых отделов сердца и др. Кроме того, характер ведения регистров в некоторых регионах несовершенен. Однако ЛГ быстро прогрессирует у пациентов даже с I-II функциональным классом. Ранняя диагностика заболевания (ЛГ) и раннее начало лечения улучшают прогноз: наличие патогенетической терапии позволяет не только существенно продлить жизнь пациента, но и в ряде случаев восстановить утраченную трудоспособность. Малочисленны сравнительные данные как

эпидемиологических исследований о распространенности, так и о клинико-инструментальных сопоставлениях различных типов ЛГ. Основные исследования посвящены сравнительной характеристике легочной артериальной гипертензии и ЛГ при хронической сердечной недостаточности с сохраненной, промежуточной и со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Изучение показателей ремоделирования сердца с оценкой маркеров прогрессирования ЛГ в сравнительном аспекте у пациентов ХТЭЛГ и ревматическими пороками сердца (РПС) в литературе не представлено.

Своевременная диагностика ЛГ, разграничение пре- и посткапиллярного гемодинамических подтипов ЛГ, выделение основной клинической группы, могут помочь ускорить и повысить точность верификации диагноза, влиять на прогноз заболевания, особенно в случаях таких редких заболеваний, как хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия, ассоциированная с РПС. Если ЛГ при РПС является классическим представителем посткапиллярной формы ЛГ вследствие клапанного поражения сердца, то ХТЭЛГ – это прекапиллярный вариант ЛГ, развивающийся вследствие неорганизованных тромбов в легочных артериях эластического типа, образующих стенозы различной степени в виде перетяжек и сетей, приводя к повышению легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой сердечной недостаточности. Текущие знания о гетерогенности ЛГ при РПС, ХТЭЛГ и причинах, по которым у некоторых пациентов развивается тяжелая дисфункция правого желудочка и/или левого желудочка, а у других нет, остаются ограниченными. Однако у пациентов как с пре-, так и посткапиллярной ЛГ может наблюдаться развитие поражения левых и правых отделов сердца до значимой дилатации правого желудочка и его функциональных нарушений вследствие ЛГ.

Таким образом, тема диссертационной работы А.А. Клименко, целью которой является совершенствование диагностики и ведения больных

легочной гипертензией различного генеза в практике терапевта, является актуальной для современной внутренней медицины.

Новизна научных положений

Научная новизна диссертационной работы Клименко А.А. не вызывает сомнения. Семилетнее наблюдение больных с РПС позволило создать модель прогрессирования порока сердца со множеством исходных состояний. Показан высокий уровень прогрессирования порока сердца как в случае умеренной, так и тяжелой степени, выявлен факт несвоевременного оказания хирургической помощи у 33% больных. Описаны случаи и рассмотрены причины гипердиагностики РПС.

Привлечено внимание к единичным диагностированным случаям острой ревматической лихорадки, которые выявлены за шестилетний период всего у 6 пациентов, а также случаи повторной ревматической лихорадки у 8 пациентов. Соискатель демонстрирует необходимость подтверждения ревматической лихорадки во всех случаях наличием больших и малых критериев заболевания при подтверждении стрептококковой этиологии с учетом разнородности по частоте распространенности указанной патологии в разных регионах Российской Федерации.

Проведенное изучение ХТЭЛГ и ЛГ при РПС в сравнительном аспекте доказало высокую значимость таких ЭхоКГ-параметров как: фракционное изменение площади правого желудочка, площадь правого предсердия, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE), изменение соотношения конечно-диастолических площадей правого и левого желудочков, а также оценка давления в левом предсердии по соотношению E/E' для оценки выраженности дисфункции правого желудочка и гемодинамики малого круга кровообращения.

Выделены факторы повышенного риска развития неблагоприятного исхода ЛГ при РПС и ХТЭЛГ, а также доказано, что фактором риска

летального исхода при ХТЭЛГ, в отличие от РПС, является расширение диаметра кольца трикуспидального клапана более 40 мм.

Выявлены особенности аутоиммунной и наследственной тромбофилии при ХТЭЛГ: показана высокая частота встречаемости мультигенных факторов тромбофилии, повышенного титра волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипинам и бета-2-гликопротеину I. Отражено диагностическое и прогностическое значение мозгового натрийуретического пропептида в оценке правожелудочковой сердечной недостаточности при ХТЭЛГ.

Глубокий анализ особенностей ХТЭЛГ позволил Клименко А.А. выделить и описать аутоиммунный субтип ХТЭЛГ, выявленный у 23,4% пациентов. Такие критерии, как молодой возраст дебюта заболевания, наличие волчаночного антикоагулянта, развитие венозных тромбозов/тромбоэмболии легочной гипертензии при отсутствии приобретенных факторов риска тромбоэмболических осложнений, рецидивирующий характер тромбозов в анамнезе, а также высокая частота мультигенных полиморфизмов генов тромбофилии, чаще гомозиготного типа наследования соискатель на основе математического анализа выдвигает как диагностические.

Изучение анамнестических и клинико-лабораторных данных обследования больных ХТЭЛГ дало возможность соискателю описать уникальные случаи семейной тромбофилии с развитием ХТЭЛГ.

Разработана шкала оценки риска летального исхода при ХТЭЛГ, которая позволяет идентифицировать группу больных высокого риска неблагоприятного прогноза, требующую регулярной врачебной оценки состояния и тщательного контроля как антитромботической, так и таргетной терапии ЛГ.

Созданный регистр больных ХТЭЛГ дал возможность оценить доступность таргетной терапии ЛГ, уровень летальности, причины смерти

больных, обозначить роль вторичной трикуспидальной регургитации в прогрессировании ЛГ.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений.

Научные положения, сформулированные в диссертации А.А. Клименко, основаны на достаточном количестве данных, полученных при обследовании пациентов ХТЭЛГ и ЛГ при РПС, на значительной продолжительности наблюдения, сложном, но адекватном дизайне исследования, содержащим как ретроспективную (анализ 1400 случаев ревматических пороков сердца), так и проспективную (общее число обследованных составило 329 пациентов, из них 150 – с РПС, 133 - с ХТЭЛГ и 46 - с постэмболическим синдромом) фазы, на применении большого количества современных методов исследования, в том числе эхокардиографии с доплерографией, катетеризации правых отделов сердца, определения маркеров аутоиммунной и наследственной тромбофилии.

Все положения диссертации, выводы и практические рекомендации обоснованы, аргументированы фактами и вытекают из данных, полученных соискателем в диссертационном исследовании. Полученные результаты обработаны с применением современных статистических методов на высоком профессиональном уровне. Сформулированы практические рекомендации, которые могут быть внедрены в широкую медицинскую практику. Результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах ВАК, в международных изданиях, неоднократно представлены в виде устных и постерных докладов на национальных и международных научных конференциях.

Все это позволяет констатировать, что исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, обеспечивающем достоверность и обоснованности полученных результатов.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Учитывая значимое снижение количества случаев острой ревматической лихорадки в России, а также снижение доли РПС среди приобретенных пороков сердца, диссертационная работа Клименко А.А. с длительным про- и ретроспективным анализом случаев хронической ревматической болезни сердца, в том числе осложненной пороком сердца, представляет уникальность и большой научный и практический интерес.

Анализ тяжести пороков в современной когорте больных позволил Клименко А.А. обозначить наличие трикуспидальной регургитации как фактора неблагоприятного прогноза при РПС, тяжесть которой коррелирует с увеличением кумулятивного риска летального исхода. Семилетнее проспективное исследование, описав современную модель прогрессирования заболевания, показано, что исходы тяжелого и умеренного РПС иногда мало отличаются от легкого, поэтому тактика ведения больного должна быть унифицированной и зависеть не только от тяжести, но и от ревматического генеза заболевания. Проведенный анализ обозначил актуальность повышения знаний врачей-терапевтов и кардиологов в ведении больных с РПС, когда нужно учитывать возможность развития и критерии латентного ревмокардита как механизма прогрессирования порока сердца, ситуации с необходимостью применения методов профилактики инфекционного эндокардита, режим вторичной профилактики ревматической лихорадки, показания к хирургической коррекции порока.

Изучен параметр диаметра фиброзного кольца трикуспидального клапана при РПС с ЛГ и ХТЭЛГ в сравнительном аспекте и динамическом наблюдении. Показана возможность использования данного ЭхоКГ-

показателя (диаметр > 4 см) в качестве доступного маркера скрининга прогрессирования вторичной трикуспидальной регургитации и выработки тактики ведения больного в указанных группах больных.

Разработан алгоритм дифференциального диагноза пре- и посткапиллярной ЛГ и алгоритм пошагового принятия решения на этапе первичного анализа клинической картины у больного ЛГ. Информативными ЭхоКГ-признаками при ЛГ, ассоциированной с РПС в данном исследовании стали увеличенный размер правого желудочка по длинной оси в систолу, снижение индекса конечно-систолического объема правого желудочка и фракционное изменение площади правого желудочка при повышенном давлении в левом предсердии, увеличение площади правого предсердия и снижение TAPSE, а при ХТЭЛГ - увеличение индекса конечно-диастолического размера правого желудочка, соотношение конечно-диастолической площади правого и левого желудочков, увеличение *Tei-index* при нормальном давлении в левом предсердии, которые легли в основу дифференциального диагноза пре- и посткапиллярной ЛГ.

Показана высокая доля пациентов с наследственной (39%) и аутоиммунной тромбофилией (37,7%) в группе ХТЭЛГ. Выявлен значимый процент профиля аФЛ высокого риска (в 23,4%).

Изучение внутригрупповых особенностей ХТЭЛГ среди обследованных больных позволило описать новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ. Доказано, что наличие гомозиготных мутаций генов факторов II и V свертывающей системы крови, волчаночного антикоагулянта, уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида имеют прямую значимую зависимость с уровнем систолического давления в легочной артерии, подтверждая их предиктивное значение плохого прогноза.

Особое внимание в работе привлечено к разработанной и впервые примененной на собственном клиническом материале оригинальной шкале для оценки риска летального исхода при аутоиммунном субтипе ХТЭЛГ. Всего 6 параметров (гомозиготный вариант полиморфизма гена фактора II;

волчаночный антикоагулянт/профиль антител к фосфолипидам высокого риска; гомозиготный вариант полиморфизма гена фактора V; N-концевой мозговой натрийуретический пептид > 300 пг/мл; TAPSE < 20 мм; диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана > 40 мм) дают возможность быстрого выделения группы высокого риска и принятия решения по модификации терапии у больного аутоиммунной ХТЭЛГ.

Главным результатом настоящей работы явилась комплексная оценка особенностей различных вариантов легочной гипертензии с изучением динамики клинико-функционального, гемодинамического, а также иммуногенетического статуса у больных РПС и ХТЭЛГ.

Результаты диссертационной работы Клименко А.А. позволили поставить ряд новых научных задач, в частности, по изучению клинических и инструментальных особенностей постэмболического синдрома на основании кардиореспираторных тестов для определения уровня переносимости физической нагрузки в сочетании с такими параметрами, как пиковое потребление кислорода и величина прироста пульса в ответ на нагрузку для мониторингирования состояния больных, оценки риска формирования ХТЭЛГ, необходимость разработки инструментов самоконтроля функционального статуса больного ЛГ для своевременного обращения к врачу в случае ухудшения состояния, а также совершенствование первичной профилактики ХТЭЛГ и проведение ее на современном уровне с учетом последних достижений мировой науки.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания

Диссертация изложена на 322 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 366 источников, в том числе 74 - отечественных, 292 - зарубежных. Работа иллюстрирована 60 таблицами и 47 рисунками, 2 приложениями, 2 фото и 5 клиническими

примерами, в которых хорошо отражены полученные автором результаты исследования.

В разделе **«Введение»** представлены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также личное участие автора диссертации в работе.

Объем и содержание **«Обзора литературы»** по теме исследования демонстрирует высокую осведомленность автора в проблеме легочной гипертензии в клинике внутренних болезней. Рассмотрены современные данные по проблеме хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) как в мире, так и в Российской Федерации, структуре пороков сердца, особенностях формирования ЛГ при РПС, а также в группе больных, перенесших тромбоэмболию легочной гипертензии.

Особое место отведено обсуждению малочисленности данных по сравнительному изучению ЛГ при указанных редких патологиях (ХРБС и ХТЭЛГ), необходимости изучения предикторов плохого прогноза, опираясь на понимание сходства и различия звеньев патогенеза. Обзор литературы структурирован, заканчивается кратким заключением о современном состоянии изучаемой проблемы.

В главе **«Материалы и методы»** представлен дизайн и краткий протокол исследования, обозначены критерии включения и невключения, подробно описаны критерии верификации диагнозов ревматического порока сердца, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, постэмболического синдрома, антифосфолипидного синдрома, использованные лабораторные и инструментальные методы обследования, а также детально дана клиническая характеристика когорт наблюдения, представлено описание использованных современных методов статистической обработки данных.

В главе 3 выделено 5 разделов, в которых последовательно изложены полученные автором результаты. Подробно представлены данные о

структуре РПС на современном этапе по данным городского ревматологического центра г. Москвы. Отмечено, что лидирующее место занимают комбинированные митрально-аортальные пороки сердца, а на втором месте – сочетанные митральные пороки. Проанализирована проблема гипердиагностики РПС, дан анализ причин ошибочной трактовки диагнозов.

Проведенная проспективная оценка прогрессирования РПС с учетом множества состояний на большом клиническом материале с периодом наблюдения семь лет позволила автору продемонстрировать эволюцию ХРБС с пороком сердца, подчеркнуть неблагоприятный прогноз при тяжелом пороке, а также при наличии комбинированного митрально-трикуспидального порока вне зависимости от его тяжести, доказать высокую значимость своевременной диагностики трикуспидальной регургитации.

Сравнительная клинико-инструментальная оценка больных ЛГ при РПС и ХТЭЛГ позволила выявить основные различия по клиническим данным (при ХТЭЛГ статистически значимо чаще встречались жалобы на сухой кашель, боль в грудной клетке и отеки нижних конечностей, случаи гипотонии, железодефицитной анемии и онкологического заболевания в анамнезе, реже диагностировалась фибрилляция предсердий). На основании оценки структурно-функционального изменения правых отделов сердца выявлены наиболее информативные признаки при ЛГ, ассоциированной с РПС, и при ХТЭЛГ. Показано, что вторичная трикуспидальная регургитация является предиктором неблагоприятного прогноза вне зависимости от этиологии ЛГ.

Изучение «традиционных» показателей наследственной тромбофилии, частоты повышения антител к фосфолипидам, а также профиля риска данных антител позволило на основе методов математического анализа показать, что носительство полиморфизмов генов факторов II и V свертывающей системы крови, профиля антител к фосфолипидам высокого риска, увеличение уровня гомоцистеина повышают относительный риск формирования ХТЭЛГ после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии в 2 раза. Соискателем

выделена и описана уникальная группа аутоиммунной ХТЭЛГ, а также разработана модель прогнозирования неблагоприятного исхода ХТЭЛГ, позволяющая своевременно выявлять пациентов высокого риска летального исхода.

В 3 главе также описан и созданный регистр больных ХТЭЛГ, анализ данных которого показал высокий процент больных с III-IV функциональным классом ЛГ, а также высокий уровень летальности при сроке наблюдения 2 года несмотря на достаточную обеспеченность таргетной терапией ЛГ.

В главе **«Обсуждение»** соискатель обсуждает и сравнивает полученные результаты с данными международных и национальных исследований, в том числе недавно опубликованных по изучаемой проблеме. Сравнительный анализ проведен на высоком уровне и подтверждает научную ценность полученных результатов. В завершении главы представлено заключение и перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации А.А. Клименко следует признать обоснованными, достоверными и соответствующими цели исследования и поставленным задачам.

В ходе ознакомления с работой принципиальных замечаний не возникло. Однако, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Значимая часть вашей работы посвящена изучению проблемы трикуспидальной регургитации. Как Вы разграничивали случаи первичной и вторичной трикуспидальной регургитации? Как менялась тактика ведения больных при обнаружении тяжелой трикуспидальной регургитации?
2. Вы создали регистр больных ХТЭЛГ на базе вашей Университетской клиники. Однако существует Национальный регистр больных ХТЭЛГ, возглавляемый Национальным медицинским исследовательским центром кардиологии. Включаете ли Вы своих больных в этот регистр? Сравнивали

ли Вы результаты своего регистра с данными, полученными в Национальном регистре?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

В автореферате диссертации полно отражены основные результаты работы. Следует отметить, что результаты диссертационной работы апробированы на представительных национальных и международных научных форумах и подробно представлены в периодической медицинской научной печати (61 публикация, из них 32 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для представления диссертационных материалов).

Результаты исследования внедрены в практику терапевтического и кардиологического отделений ГБУЗ ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова г. Москвы ДЗМ, городского ревматологического центра г. Москвы ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы ДЗМ, ООО «КЛРП ИНВИВОКлиник» г. Москвы, а также в учебный процесс на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Заключение

Диссертационная работа А.А. Клименко «Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)», в которой содержится решение проблемы совершенствования диагностики и ведения больных легочной гипертензией различного генеза, имеющей важное значение для внутренней медицины, кардиологии и практического здравоохранения, представленная на соискание степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне.

По своей форме, научной цели, задачам и содержанию диссертация А.А. Клименко соответствует специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

и отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 18.08.2017; № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Клименко Алеся Александровна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (шифр научной специальности 14.01.04 – Внутренние болезни), доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Филиппов Евгений Владимирович

Подпись д.м.н. Филиппова Е.В. заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор



Сучков Игорь Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

Тел.: +7(4912) 97-18-80. E-mail: dr.philippov@gmail.com

« 09 » 09 2021 г.