

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Решетняк Татьяны Магомедалиевны**

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

Легочная гипертензия – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. На современном этапе изучение легочной гипертензии в терапевтической практике представляет актуальную проблему, так как независимо от основного заболевания развитие легочной гипертензии связано с клиническим ухудшением состояния и существенным повышением риска смерти. Несмотря на большое число публикаций, касаемых изучения феноменов развития заболевания, многие вопросы патофизиологии, ранней диагностики и своевременной лечебной тактики остаются нерешенными.

Многие исследователи отмечают отсутствие масштабных исследований по проблеме хронической ревматической болезни сердца, которая остается по данным Всемирной Организации Здравоохранения заболеванием, имеющим международное значение. Кроме того, изучение параметров прогрессирования ЛГ в сравнительном аспекте у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) и ревматическими пороками сердца (РПС) в литературе также не представлено.

Влияние классических генетических и аутоиммунных факторов тромботического риска при ХТЭЛГ изучено недостаточно, что дает основание считать, что одним из приоритетных направлений диагностики заболевания является выделение клинической группы больных с наследственной и аутоиммунной тромбофилией, которое позволяет ускорить и повысить точность верификации диагноза, влиять на прогноз заболевания.

Актуальность темы диссертации соискателя отражает высокую востребованность в научном и практическом знании.

Новизна научных положений

Новизна и достоверность диссертационной работы соискателя представлена и подтверждена следующими данными - описана модель прогрессирования РПС на обширном клиническом материале; установлено, что выживаемость больных с разной исходной тяжестью порока составила 73,8%, 74,6% и 53% соответственно в группах легкого, умеренного и тяжелого РПС.

Продемонстрирована значимость ЭхоКГ-параметров в диагностике ХТЭЛГ и легочной гипертензии при РПС, отражающих как дисфункцию правого желудочка, так и гемодинамику малого круга кровообращения, а именно фракционное изменение площади правого желудочка, площадь правого предсердия, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE), изменение соотношения конечно-диастолических площадей правого и левого желудочков, оценка давления в левом предсердии по соотношению E/E' .

Описаны факторы неблагоприятного исхода при РПС с легочной гипертензией и ХТЭЛГ, основанные на оценке диаметра фиброзного кольца трикуспидального клапана и TAPSE, тяжести трикуспидальной регургитации, соотношения конечно-диастолических объемов правого и левого желудочков, которые позволят на разных этапах болезни проводить дифференцированную терапию.

В работе показана высокая доля пациентов с наследственной (69,97%) и аутоиммунной тромбофилией (37,66%) в группе ХТЭЛГ. Выявлен значимый процент профиля антифосфолипидных антител высокого риска (23,37%). Разработана шкала оценки риска летального исхода при ХТЭЛГ, которая позволяет идентифицировать группу больных высокого риска неблагоприятного исхода, требующую оптимизации лечебной тактики. Подчеркнуты диагностическое и прогностическое значения N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в оценке правожелудочковой сердечной недостаточности при ХТЭЛГ. На основании клинико-инструментальных признаков пре- и посткапиллярной ЛГ разработана терапевтическая тактика при ХТЭЛГ.

Соискателем выделен и подробно описан новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ, ассоциированный с «тяжелой тромбофилией», который характеризуется молодым возрастом дебюта заболевания, рецидивирующими тромбозами, выявлением повышенных антител к фосфолипидам и волчаночного антикоагулянта в сочетании с носительством 2 и более полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбозами, чаще представленных гомозиготными вариантами.

Анализ большого клинического материала, в том числе регистра больных ХТЭЛГ на базе многопрофильной клиники, получена объективная информация о различных аспектах ведения больных, выявлены группы больных, требующие оптимизации лечения, разработана терапевтическая тактика при ХТЭЛГ, основанная на дифференциальных клинико-инструментальных признаках пре- и посткапиллярной ЛГ.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Клименко А.А. не вызывает сомнений.

Диссертационная работа состоит из ретроспективного исследования, двух проспективных когортных наблюдений и открытого обсервационного когортного исследования (регистра) с достаточным количеством пациентов и применением большого числа современных методов исследования (современных шкал оценки клинического статуса больного, эхокардиографии с доплерографией, катетеризации правых отделов сердца, определения маркеров аутоиммунной и наследственной тромбофилии и др.).

Все положения диссертации, выводы и практические рекомендации обоснованы и непосредственно вытекают из данных, полученных соискателем в работе. Статистические методы обработки представлены на высоком уровне. Даны практические рекомендации, которые могут быть внедрены в широкую медицинскую практику. Результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах ВАК, в международных изданиях, представлены в виде устных и постерных докладов на Российских и международных научных конференциях.

Значимость полученных результатов для теории и практики

Полученные соискателем результаты имеют несомненное значение для науки и практики. Оценка прогрессирования РПС показала, что уровень 7-летней выживаемости больных составляет 68%, что доказывает необходимость улучшения знаний проблемы РПС врачами-интернистами и оказания своевременной хирургической помощи больным. Проблема гипердиагностики РПС в 29% обосновывает необходимость применения современных критериев РПС, предложенных Всемирной Федерацией Сердца для верификации диагноза. Выявленные факторы неблагоприятного прогноза при РПС с легочной гипертензией и ХТЭЛГ следует использовать для быстрой скрининговой оценки функции ПЖ и гемодинамики малого круга при различных вариантах ЛГ.

Наличие у больного ХТЭЛГ неспровоцированных рецидивирующих тромбозов в анамнезе, ассоциированных с наличием ВАК,

антифосфолипидных антител, двух и более полиморфизмов генов тромбофилии, должны являться основой для диагностики аутоиммунного субтипа ХТЭЛГ, характеризующегося высоким уровнем летальности.

Разработанная шкала оценки риска летального исхода при ХТЭЛГ, включающая 6 параметров (гомозиготный вариант полиморфизма гена FII – 1,5 балла; волчаночный антикоагулянт/профиль аФЛ высокого риска – 4 балла; гомозиготный вариант полиморфизма гена FV – 1,5 балла; NTproBNP > 300 пг/мл – 1 балл; TAPSE < 20 мм – 2 балла; диаметр фиброзного кольца ТК > 40 мм – 3 балла) может помочь при значении >5,5 баллов идентифицировать группу высокого риска больных с неблагоприятным прогнозом для модификации терапии.

Созданный регистр больных ХТЭЛГ на базе многопрофильной клиники при межкафедральном взаимодействии РНИМУ им. Н.И. Пирогова позволит решать важные практические задачи по анализу тяжести заболевания, его исходов, качеству оказываемой медицинской помощи, ее эффективности и безопасности.

Результаты диссертационного исследования Клименко А.А. 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 педагогический процесс кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

На основании анализа данных диссертации четко прослеживается личное участие соискателя в работе с пациентами, анализе полученных результатов, что позволило их использовать в формулировке выводов и практических рекомендаций.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания

Диссертант логично выстроил диссертационную работу, четко ее структурировал и дополнил достаточным количеством рисунков и таблиц, которые облегчают восприятие диссертации.

В разделе «Введение» представлены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В разделе «Обзор литературы» отражены самые современные сведения о проблеме хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), особенностях формирования легочной гипертензии при РПС, ХТЭЛГ на современном этапе в мире и РФ. Обзор литературы четко структурирован и заканчивается кратким заключением о современном состоянии рассматриваемой проблемы и актуальности изучения.

В главе материал и методы подробно описан дизайн исследования, одобренный независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, показана клиническая характеристика больных, методы исследования, представлено описание использованных современных методов статистической обработки данных, представлены критерии включения/невключения в исследование.

Результаты работы традиционно представлены в главе 3. Отмечено, что митрально-аортальные и сочетанные митральные пороки занимают лидирующие позиции в структуре РПС. Показано, что неблагоприятные исходы могут быть при любой тяжести порока сердца, поэтому тактика ведения больного должна быть унифицированной и стандартизированной.

На основании изученных клинических особенностей вторичной трикуспидальной регургитации, ЭхоКГ-маркеров дисфункции правых отделов сердца автором описаны и представлены в соответствующей главе алгоритмы дифференциального диагноза пре- и посткапиллярной ЛГ и пошагового принятия решения при проведении дифференциального диагноза на этапе первичного анализа клинической картины у больного легочной гипертензией.

Описан новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ, характеризующийся молодым возрастом дебюта заболевания, рецидивирующими тромбозами, выявлением повышенных антител к фосфолипидам, волчаночного антикоагулянта в сочетании с носительством двух и более полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбозами. Соискателем выделена и описана группа аутоиммунной ХТЭЛГ, а также разработана модель прогнозирования неблагоприятного исхода ХТЭЛГ, позволяющая своевременно выявлять пациентов высокого риска летального исхода.

В главе «Обсуждение» представлено обсуждение, сравнение полученных результатов соискателем в диссертационном исследовании и известных, в том числе **недавно** опубликованных, отечественных и зарубежных литературных данных по 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.

Однако хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как часто гипергомоцистеинемия ассоциировалась с полиморфизмом в генах фолатного цикла?
2. Как часто значимые генетические мутации (в факторе II, V) сочетались с антифосфолипидными антителами высокого профиля в отношении рецидива тромбоза?
3. В вашем исследовании выявлены пациенты с ХТЭЛГ с различными профилями риска антител к фосфолипидам, все больные получали антикоагулянтную терапию. Менялась ли Ваша тактика ведения больных с профилем антител к фосфолипидам высокого риска и как?

4. В вашем исследовании описана уникальная группа с постэмболическим синдромом. Не могли бы Вы прокомментировать основные отличия от больных с ХТЭЛГ? Имеется ли необходимость дальнейшего динамического наблюдения этой когорты больных?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

В автореферате диссертации полно отражены основные результаты работы. Результаты диссертационной работы апробированы на национальных и международных научных конференциях и в периодической медицинской научной печати. Клименко А.А. по теме диссертации опубликованы 61 печатная работа, из них 32 публикации представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий», 20 статей и материалов конференций в других научных медицинских журналах, 9 глав в национальных руководствах, учебных пособиях и монографиях.

Заключение

Диссертационная работа А.А. Клименко «Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)» является законченным научно-квалификационным трудом, имеющим фундаментальное значение для практического здравоохранения.

Разработанные и представленные теоретические и практические положения диссертационной работы можно квалифицировать как новое приобретение в изучении ЛГ в рамках развивающегося научно-практического направления (шифр специальности 14.01.04).

Научный труд 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 N2842 от 24.09.2013 г. (с изменениями

в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 18.08.2017 г. №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент –

доктор медицинских наук (шифр специальности 14.00.39 - ревматология), профессор, заведующий лабораторией сосудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»,

115522, г. Москва, Каширское шоссе дом 34А

тел.: +7(499)-614-39-65

email: t_reshetnyak@yahoo.com

Решетняк Татьяна Магомедалиевна

Подпись д.м.н., профессора, заведующего лабораторией сосудистой патологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» заверяю.

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ ревматологии

имени В.А. Насоновой»,

к.м.н.

Никитинская Оксана Анатольевна

«10» сентября 2021

