



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КАРДИОЛОГИИ**

(ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России)

121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А

Тел.: +7(495) 150-44-19; +7(495)414-60-31

[www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru), e-mail: [info@cardioweb.ru](mailto:info@cardioweb.ru)

ОГРН 1037739144640; ОКПО 01897535

ИНН/КПП 7731243467/773101001

Исх.№ 01/1892 от 24.09.2021

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, доктор  
медицинских наук, профессор

С.А. Бойцов



2021 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации 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 темы диссертационного исследования**

Высокая актуальность темы бесспорна, обусловлена тем, что легочная гипертензия – инвалидизирующее и жизнеугрожающее заболевание, а своевременная диагностика, прогнозирование течения и раннее назначение лечения являются важнейшими задачами ведения больных с легочной гипертензией (ЛГ), позволяя значительно улучшить качество жизни больных и отдаленный прогноз. Проблема ранней диагностики ЛГ, особенно на внегоспитальном этапе, а также стратификация риска у пациентов с легочной гипертензией различного генеза сохраняют высокую актуальность. Оценка параметров ремоделирования как правых, так и левых отделов сердца, а также внутрисердечных гемодинамических показателей по эхокардиографии

с доплеровским режимом рекомендована большинством современных отечественных и зарубежных рекомендаций, однако имеются лишь малочисленные данные, касающиеся изучения ЛГ при такой редкой патологии, как хроническая ревматическая болезнь сердца, особенно в сравнительном аспекте. В последние годы был предложен ряд новых эхокардиографических маркеров, таких как фракционное изменение площади правого желудочка, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE), оценка давления в левом предсердии по соотношению максимальной скорости раннего пика диастолического наполнения левого желудочка и скорости диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего расслабления левого желудочка и др., которые в совокупности отражают как дисфункцию ПЖ, так и гемодинамику малого круга кровообращения и могут являться эффективными в дифференциальной диагностике пре- и посткапиллярной ЛГ.

В ходе диссертационного исследования Клименко А.А. была изучена когорта больных с ревматическими пороками сердца в рамках про- и ретроспективного анализа по данным Городского ревматологического центра г. Москвы, продемонстрирована сохраняющаяся тенденция к снижению показателей распространенности ревматических пороков сердца, однако выявлена среди них высокая доля ЛГ (58%). Описана и высокая частота гипердиагностики хронической ревматической болезни сердца (29%), проанализированы причины неправильной трактовки диагноза, что указывает на необходимость улучшения знаний данной проблемы врачами-терапевтами и кардиологами.

Спектр неспецифических клинических симптомов ЛГ обусловлен преимущественно двумя основными причинами – нарушенным транспортом кислорода и сниженным сердечным выбросом. Проведенное исследование Клименко А.А. продемонстрировало, что выраженность одышки по шкале Борга, уменьшение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, изменение

функционального класса отражают нарастание степени легочной гипертензии как при ревматических пороках сердца, так и при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), что обуславливает целесообразность включения данных показателей в алгоритм динамического наблюдения больных и будет способствовать выявлению ЛГ на ранних стадиях.

Одной из нерешенных проблем внутренней медицины является вопрос о клинической гетерогенности вторичной трикуспидальной регургитации, в том числе при ХТЭЛГ и ревматических пороках сердца. В отечественной литературе отсутствует нозологический подход в трактовке этого состояния. Несмотря на то, что **клиническая** характеристика трикуспидальной регургитации хорошо известна, пациенты с тяжелой трикуспидальной недостаточностью могут оставаться бессимптомными даже при наличии нарушения функции правого желудочка. В диссертационной работе Клименко А.А. поднимается **актуальный** вопрос по нозологической трактовке трикуспидальной регургитации с выделением следующих морфологических типов: первичной, вторичной и изолированной, а также ее роли в прогнозе заболевания.

Высокая частота ассоциации ХТЭЛГ с наследственными и аутоиммунными нарушениями гемостаза показала необходимость скринингового анализа полиморфизмов генов II и V факторов свертывающей системы крови, полиморфизма генов ингибитора активатора плазминогена I и метилентетрагидрофолатредуктазы и мониторинга уровня антител к фосфолипидам, волчаночного антикоагулянта, гомоцистеина для индивидуализированного подхода к терапии. Выявленные случаи семейной ХТЭЛГ обуславливают **важность** скринингового обследования родственников пробанда, **особенно** при рецидивирующем течении тромбоэмболических событий как на аутоиммунную, так и наследственную тромбофилию.

За последние годы отмечается изменение фенотипов больных как с ревматическими пороками сердца, так и ХТЭЛГ в связи с высоким спектром сопутствующих заболеваний, что влияет на клинико-функциональный статус, характер течения заболевания. Оценка коморбидных состояний пациентов играет важную роль в определении тяжести состояния больных и прогноза, выбора стратегии лечения. В связи с этим для изучения ЛГ, как комплексной мультидисциплинарной проблемы современной медицины, в мире широко применяются регистры пациентов, которые представляют особую ценность для изучения редких патологий. Созданный регистр больных ХТЭЛГ на базе многопрофильной клиники при межкафедральном взаимодействии РНИМУ им. Н.И. Пирогова и анализируемый в диссертационной работе Клименко А.А. представляет большой научный и практический интерес, позволит решать важные медицинские задачи (диагностика и исходы заболевания, доступность специфической терапии ЛГ, хирургической коррекции пороков сердца и легочной гипертензии и др.).

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Клименко Алеси Александровны, которое ставит цель совершенствование диагностики и ведения больных ЛГ различного генеза в практике терапевта, не вызывает сомнения.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Клименко А.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Автором создано приоритетное научное направление – разработка многофакторного анализа для оценки тяжести ревматических пороков сердца и уровня оказания помощи больным. Показано, что структура пороков сердца ревматического генеза на современном этапе представлена комбинированными митрально-аортальными (50,5%), сочетанными митральными (24,8%) и комбинированными митрально-аортально-трикуспидальными (16,7%) пороками, осложненными в 58% случаях легочной гипертензией.

Примененная и апробированная модель прогрессирования ревматических пороков со множеством состояний на большом клиническом материале, основанном на 7-летнем наблюдении пациентов, позволила получить данные о выживаемости больных, составившая 73,8%, 74,6% и 53% соответственно в группах легкого, умеренного и тяжелого РПС. Показано, что прогрессирование порока сердца наблюдается в половине случаев при умеренной и тяжелой степени. Важным фактом стал высокий уровень прогрессирования ревматического порока сердца легкой степени (39,3%), что было связано с отсутствием вторичной профилактики РЛ, а также возможным латентным течением кардита. Была продемонстрирована несвоевременность оказания хирургической помощи у 33% больных ревматическим пороком сердца.

Выделены наиболее информативные признаки структурно-функциональных изменений **правых** отделов сердца при ЛГ, ассоциированной с ревматическими пороками сердца - увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров правого желудочка, фракционного изменения площади правого желудочка, площади правого предсердия и снижение показателя TAPSE, а при ХТЭЛГ - снижение TAPSE, увеличение соотношения конечно-диастолических размеров правого и левого желудочков, диаметра кольца трикуспидального клапана.

Выявлены достоверные различия по данным сравнительного 3-летнего изучения ревматических пороков сердца, осложненных ЛГ, и ХТЭЛГ: мужской пол чаще ассоциируется с ХТЭЛГ, III-IV функциональные классы хронической сердечной недостаточности чаще регистрировались в группе пороков сердца, уровень летальности был достоверно выше при ХТЭЛГ. Трикуспидальная регургитация достоверно чаще диагностирована при ХТЭЛГ, чем при ревматических пороках сердца, увеличение площади правого предсердия - реже при ЛГ, ассоциированной с пороками сердца ревматического генеза. Показано, что фактором риска летального исхода при ХТЭЛГ, в отличие от ревматических пороков сердца, является расширение диаметра кольца трикуспидального клапана более 40 мм.

Изучены на большом клиническом материале маркеры аутоиммунной и наследственной тромбофилии среди больных, перенесших тромбоэмболию легочных артерий. Показана высокая частота выявления мультигенных факторов тромбофилии, повышенного титра волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипинам и бета-2-гликопротеину 1 при ХТЭЛГ. Отражено диагностическое и прогностическое значение мозгового натрийуретического пропептида в оценке правожелудочковой сердечной недостаточности при ХТЭЛГ.

Подробный анализ особенностей ХТЭЛГ позволил впервые описать новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ, который характеризуется молодым возрастом дебюта заболевания, наличием волчаночного антикоагулянта, развитием венозных тромбозов/тромбоэмболии легочной артерии в отсутствие традиционных приобретенных факторов риска тромбоэмболических осложнений рецидивирующего характера, высокой частотой мультигенных полиморфизмов генов тромбофилии, чаще гомозиготного типа наследования. Разработана оригинальная шкала оценки риска летального исхода при ХТЭЛГ, которая позволяет при значении  $\geq 5,5$  баллов идентифицировать группу больных высокого риска неблагоприятного

прогноза, требующую тщательного контроля как антитромботической, так и таргетной терапии ЛГ.

Созданный регистр больных ХТЭЛГ способен, наряду с практическими, решать долгосрочные научные задачи, в том числе по роли трикуспидальной регургитации в прогрессировании ЛГ различного генеза, разработке модели риска летального исхода при ХТЭЛГ, доступности современных методов лечения.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и репрезентативностью изученной выборки, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью статистических методов обработки данных поставленным цели и задачам. Научные положения, сформулированные в диссертации А.А. Клименко, основаны на достаточном количестве пациентов двух сравниваемых групп – ХТЭЛГ и ЛГ при ревматических пороках сердца, 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 ревматическими пороками сердца, 133 - с ХТЭЛГ и 46 - с постэмболическим синдромом) части работы, на применении большого количества современных методов исследования.

Статистические методы (t-тест, однофакторный дисперсионный анализ, U критерий Манна-Уитни, H-тест по методу Крускала и Уоллиса, критерий  $\chi^2$  по Пирсону, точный критерий Фишера, коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена, метод бинарного логистического регрессионного анализа, ROC-анализ, относительный риск развития конечных точек с определением 95% доверительного интервала) использованы с учетом вида

распределения значений изучаемых параметров. Вычисления выполнены с помощью прикладных программ MS EXCEL, IBM SPSS 23 и Statistica 12.0. Представленные результаты исследования тщательно документированы, в достаточной мере иллюстрированы таблицами и рисунками. Результаты диссертационной работы детально проанализированы с учетом данных отечественной и зарубежной научной литературы.

Все положения диссертации, выводы и практические рекомендации обоснованы, логичны, аргументированы фактами и непосредственно вытекают из данных, полученных соискателем в работе. Даны практические рекомендации, которые могут быть внедрены в широкую медицинскую практику.

По теме диссертации опубликовано 61 печатная работа, 32 публикации представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий», а также 20 статей и материалов конференций в других журналах, 9 глав в национальных руководствах, учебных пособиях и монографиях. Результаты диссертации многократно представлены в виде устных и постерных докладов на Российских и международных научных конференциях.

Содержание автореферата и содержание печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Значимость результатов для науки и практики**

Диссертационное исследование А.А. Клименко, несомненно, имеет большую научно-практическую значимость, а его результаты могут быть внедрены в клиническую практику.

Полученные в диссертационной работе результаты позволяют обозначить наличие трикуспидальной регургитации как фактора неблагоприятного прогноза при ревматических пороках сердца, тяжесть которой коррелирует с увеличением кумулятивного риска летального исхода. Проведенное исследование позволило проследить эволюцию пороков сердца



ревматического генеза различной тяжести в рамках 7-летнего проспективного исследования и описать современную модель прогрессирования заболевания.

Показано, что неблагоприятные исходы могут быть при любом варианте порока сердца, поэтому тактика ведения больного должна быть унифицированной и зависеть не только от тяжести, но и от ревматического генеза заболевания и должна заключаться в тщательном контроле состояния больного и оценкой возможного развития латентного ревмокардита как механизма прогрессирования порока сердца, в профилактике инфекционного эндокардита, в четком соблюдении режима вторичной профилактики острой ревматической лихорадки, в своевременной хирургической коррекции.

Впервые изучен параметр диаметра фиброзного кольца трикуспидального клапана при легочной гипертензии, ассоциированной с ревматическим пороком сердца, и ХТЭЛГ в сравнительном аспекте и динамическом наблюдении. Продемонстрирована 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.

На основании изученных клинических особенностей вторичной ТР, ЭхоКГ-маркеров дисфункции правых отделов сердца, разработан алгоритм дифференциального диагноза пре- и посткапиллярной ЛГ и алгоритм пошагового принятия решения при проведении дифференциального диагноза на этапе первичного анализа клинической картины у больного ЛГ.

Показана высокая доля пациентов с наследственной и аутоиммунной тромбофилией в группе ХТЭЛГ. Выявлен значимый процент профиля антител к фосфолипидам высокого риска.

Изучение внутригрупповых особенностей ХТЭЛГ среди обследованных больных позволило описать новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ. Наличие гомозиготных мутаций генов факторов II и V свертывающей системы крови и 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. Применение выделенных критериев нового субтипа имеет большую значимость в выявлении аутоиммунной ХТЭЛГ, накоплении данных по прогнозу и приверженности к лечению.

Разработанная и впервые примененная на оригинальная шкала для оценки риска летального исхода при аутоиммунном субтипе ХТЭЛГ, основанная на 6 параметрах (гомозиготный вариант полиморфизма гена фактора II; волчаночный антикоагулянт/профиль антител к фосфолипидам высокого риска; гомозиготный вариант полиморфизма гена фактора V; уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида  $> 300$  пг/мл; TAPSE  $< 20$  мм; диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана  $> 40$  мм) дает возможность быстрого выделения группы высокого риска летального исхода и принятия решения по модификации терапии у данного больного.

Созданный регистр больных ХТЭЛГ, позволяющий решать научные и практические задачи по прогрессированию и клинических исходах заболевания, дает возможность определить обеспеченность таргетной терапией и соответствие назначаемой терапии действующим российским рекомендациям по ведению больных ЛГ.

Главным результатом настоящей работы явилась комплексная оценка особенностей различных вариантов ЛГ с изучением динамики клинико-функционального, гемодинамического, иммуногенетического статуса у больных ревматическими пороками сердца и ХТЭЛГ.

## **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, разработке его дизайна, создании электронной базы данных, проведении анализа современных литературных источников по изучаемой проблеме, обследовании и ведении пациентов, сборе, систематизации и статистической обработке данных, заполнении исследовательской документации, интерпретации полученных клинко-инструментальных и лабораторных методов обследования, написании текстов диссертации и автореферата.

Автор лично представлял результаты проведенного исследования на совместном заседании сотрудников кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова и кафедры пропедевтики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Университетской Клиники Терапии и Ревматологии на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, при участии врачей ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы, выступал с устными докладами на крупных российских и международных научно-практических мероприятиях, самостоятельно и в соавторстве подготовил 61 публикацию по материалам диссертационной работы.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

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.

Считаем целесообразным внедрять результаты диссертационного исследования и выводы по выявленным дифференциально-диагностическим признакам пре- и посткапиллярной ЛГ на примере ЛГ при ревматических пороках сердца и ХТЭЛГ, а также по критериям описанного нового аутоиммунного субтипа ХТЭЛГ, факторам неблагоприятного прогноза

изученных клинических типов ЛП в специализированных медицинских учреждениях Российской Федерации.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр терапии, ревматологии и кардиологии.

### **Оформление диссертации и автореферата**

Диссертационная работа Клименко Алеси Александровны «Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)» изложена на 322 страницах, иллюстрирована 60 таблицами, 47 рисунками, 2 фото, 5 клиническими примерами, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Диссертация включает традиционные для научно-квалификационной работы разделы: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 74 отечественных и 292 зарубежных источника. Анализ содержания диссертации показывает, что в ходе работы автор выполнил поставленные задачи, о чем свидетельствуют сделанные выводы и практические рекомендации.

Автореферат отражает основное содержание и результаты диссертационного исследования, оформлен согласно требованиям п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней».

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Критические замечания**

Принципиальных замечаний нет.

## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Клименко Алеси Александровны на тему «Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научных проблем по выделению особенностей хронической ревматической болезни сердца в современной когорте больных, дифференциально-диагностических признаков пре- и посткапиллярной легочной гипертензии при таких редких нозологиях, как ХТЭЛГ и ревматические пороки сердца, описаны основные факторы неблагоприятного течения указанных групп ЛГ, а также по анализу маркеров аутоиммунной и наследственной тромбофилии при ХТЭЛГ с выделением нового аутоиммунного субтипа заболевания, имеющих важное значение для внутренней медицины и практического здравоохранения.

По своей форме, научной цели, задачам и содержанию диссертационное исследование Клименко Алеси Александровны на тему «Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует специальности 14.01.04 – внутренние болезни и отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Диссертация Клименко Алеси Александровны на тему «Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на внутриотделенческом совещании Отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от «17» сентября 2021г.).

Заместитель генерального директора по научно-экспертной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, доктор медицинских наук (14.00.06 – кардиология), профессор

Чазова Ирина Евгеньевна

*«22» сентября* 2021 г.

Подлинность подписи академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Чазовой И.Е. заверяю –

Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Юлия Валерьевна Жернакова

*«22» сентября* 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

121552, город Москва, улица 3-я Черепковская, дом 15а

Тел.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: info@cardioweb.ru