

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Васильцевой Оксаны Ярославны на диссертационную работу Валиевой Зарины Солтановны: «Оптимизация диагностических подходов и разработка новых алгоритмов лекарственной терапии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) редкое осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии. Данная форма легочной гипертензии (ЛГ) является уникальной, так как путем проведения операции легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) возможно восстановление гемодинамики и полное излечение пациента от ЛГ. Однако по данным международных регистров почти у 25% пациентов после проведенной ЛЭЭ сохраняется ЛГ (резидуальная ХТЭЛГ). Кроме того, до 40% пациентов с ХТЭЛГ признаются неоперабельными. Чаще всего основной причиной неоперабельности является дистальное поражение сосудистого русла, когда технически невозможно проведение оперативного лечения. В последние годы было обнаружено, что васкулопатия (гипертрофия и тромбоз интимы, плексиформные поражения, тромбозы *in situ*), которые развиваются в дистальном русле очень схожи с теми, которые наблюдаются при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и сосуществуют с обструктивными тромботическими поражениями. Благодаря общности патофизиологических изменений в последние годы специфические препараты, одобренные для ЛАГ, начинают применяться также для лечения пациентов с ХТЭЛГ. Поэтому интересным является сравнение лечебной тактики неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ с эталонной формой ЛАГ – идиопатической ЛГ (ИЛГ).

Сходства между операбельными и неоперабельными пациентами с ХТЭЛГ требуют очень тщательного обследования с использованием высококачественной ангиографии и оценки гемодинамики по данным катетеризации правых отделов сердца. Тем не менее, операбельные и неоперабельные пациенты с ХТЭЛГ могут различаться в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний: в частности, по данным литературы наследственные тромбофилии чаще встречаются у операбельных пациентов, тогда как спленэктомия и онкологические заболевания чаще встречаются у неоперабельных пациентов. Данные международных регистров подчеркивают важность предшествующих событий венозной тромбоэмболии как причинного фактора развития ХТЭЛГ, а также значительную роль сопутствующих факторов риска как сосуществующих механизмов в процессе заболевания. Согласно данным литературы выживаемость пациентов, которым выполнена ЛЭЭ значительно лучше по сравнению с пациентами, которых признают неоперабельными. Поэтому важно было оценить прогноз у данной категории пациентов в Российской популяции.



Более того, у большинства пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливается уже при значительном снижении толерантности к физической нагрузке – III-IV функциональном классе (ФК), т.е. у пациентов с развернутой клинической картиной правожелудочковой хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с этим крайне важно внедрять в клиническую практику инструменты ранней диагностики для своевременного направления пациента в Экспертный центр и оценки операбельности.

Пациенты с резидуальной ХТЭЛГ наряду с технически неоперабельными пациентами включались в рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности ЛАГ-специфических препаратов. В частности, в классическом рандомизированном клиническом исследовании CHEST-1 у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ наряду с неоперабельными пациентами был ответ на терапию, но он был хуже. Согласно российским рекомендациям, неоперабельным пациентам и пациентам с резидуальной ХТЭЛГ возможно помочь эндоваскулярными методами лечения – проведение баллонной ангиопластики легочных артерий (БАП ЛА) или назначением ЛАГ-специфических препаратов. Однако, у части пациентов нет технической возможности проведения БАП ЛА и/или есть противопоказания к ее проведению, и единственной терапевтической опцией у таких пациентов остается только консервативная терапия. Учитывая то, что стратегия лечения неоперабельных и резидуальных пациентов достаточно схожая, крайне мало данных по исходной сравнительной оценке функционально-гемодинамического статуса этих двух форм ХТЭЛГ.

Данная работа активно выполнялась в период пандемии новой коронавирусной инфекции, когда был жесткий режим изоляции. Проблемы сложной оценки риска возможного заражения в случае госпитализации или амбулаторного визита больных с одной стороны, а с другой – риск прогрессирования ХТЭЛГ при отсрочке начала лечения – вот дилемма, которая требовала индивидуального решения. В связи с этим необходим был опросник на основании оценки клинических симптомов, который бы позволил выделить когорты пациентов, требовавших очного обращения к врачу. Также было достаточно мало информации о течении ХТЭЛГ на фоне задокументированной новой коронавирусной инфекции.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Валиевой З.С. не вызывает сомнений, базируется на адекватно поставленных цели и задачах, достаточном объеме наблюдений, применении современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, высоком научно-методическом уровне статистического анализа. Изложенные в работе выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объеме клинического материала. Количество пациентов в исследовании и срок наблюдения являются достаточными для



получения статистически достоверных результатов. Материал представленный в работе изложен последовательно. Цель исследования соответствует названию работы, сформулированные задачи раскрываются изложением результатов и их анализом. Полученные результаты объективны, подтверждены достоверными статистическими расчетами. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые представлены демографические характеристики, изучены особенности клинического течения и исходов у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в российской практике. Впервые в РФ показано, что предоперационная подготовка операбельных пациентов с III-IV функциональным классом, явлениями ХСН способствует улучшению клинико-функционального и гемодинамического статуса к моменту операции, однако не влияет на выживаемость этой категории пациентов. У пациентов с регрессом ЛГ после операции при начальной оценке отмечается оптимальная приверженность к антикоагулянтной терапии с более частым назначением низкомолекулярных гепаринов и установка кава-фильтра в анамнезе. На российской когорте впервые в ходе сравнительного анализа выявлено, что по сравнению с пациентами с ИЛГ пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ старше, преимущественно мужского пола, в более тяжелом функциональном классе и с большим количеством сопутствующей патологии. Пациенты с ИЛГ характеризовались более выраженными нарушениями гемодинамики.

На основании многолетнего наблюдения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ впервые в нашей стране показано, что комбинированная специфическая терапия назначается неоперабельным пациентам с более тяжелым клинико-функциональным и гемодинамическим статусом, с явлениями ХСН; пациенты без специфической терапии относятся к старшим возрастным группам, имеют I-II функциональный класс с  $\geq 3$  факторами риска развития посткапиллярной ЛГ.

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, подтверждается как достаточным объемом исследования, так и использованным комплексным методологическим подходом, обеспеченным широким арсеналом средств современного клинического и лабораторно-инструментального обследования, а также статистическим анализом. В представленном дизайне отражены все этапы проведенной исследовательской работы.

### **Практическая значимость результатов исследования**

Полученные результаты и выдвинутые автором диссертации положения имеют непосредственное значение для практической медицины. В ходе работы Валиевой З.С. разработан и валидирован опросник, основанный на



первичных данных, для ранней диагностики ХТЭЛГ/ИЛГ. Выявлены предикторы как неблагоприятного прогноза, так и клинического ответа на специфическую терапию у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ. Предложен алгоритм назначения ЛАГ-специфической терапии в рамках предоперационной подготовки у операбельных пациентов с ХТЭЛГ. Создан алгоритм назначения ЛАГ-специфической терапии у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от функционального класса, явлений ХСН, факторов риска развития посткапиллярной ЛГ. Определены различия между операбельными пациентами с полным регрессом ЛГ и резидуальной ЛГ после ЛЭЭ; уточнены предикторы нормализации давления в легочной артерии после операции ЛЭЭ. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции разработана прогностическая модель, которая позволяет выявить высокий риск прогрессирования основного заболевания и необходимость в немедленном обращении за медицинской помощью в условиях пандемии.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания собственных результатов, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Работа изложена на 274 страницах печатного текста, иллюстрирована 56 таблицами, 33 рисунками, 2 клиническими примерами. Список литературы включает 366 источников, из них 33 отечественных и 333 зарубежных.

Во введении автором изложена актуальность темы диссертации, научная новизна, практическая значимость, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, и сведения об апробации полученных результатов.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме. На основании литературных сведений автор изучил проблему диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Материал изложен грамотно, последовательно и понятно, что служит логичной предпосылкой для проведения диссертационного исследования.

Во второй главе, описывая материалы и методы, применяемые в ходе исследования, диссертант показал себя опытным клиницистом и зрелым исследователем, способным к грамотному подбору клинического материала и адекватных методов исследования. В главе проанализирован достаточный фактический материал. Подробное описание применяемых методов исследования и статистического анализа данных позволяет говорить о правильности выбранных методов.

В третьей главе автор приводит результаты собственного исследования. Проводится комплексный сравнительный анализ неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ как с операбельными пациентами, так и с резидуальными после операции ЛЭЭ и пациентами с ИЛГ. Разработан скрининговый опросник для



ранней диагностики пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ. Оценена эффективность различных видов специфической терапии как у неоперабельных пациентов, так и у операбельных пациентов в период предоперационной подготовки. Оценена выживаемость больных с ХТЭЛГ в зависимости от статуса операбельности. Также проводился анализ клинического состояния пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Разработана прогностическая модель для выявления пациентов высокого риска прогрессирования заболевания для немедленного обращения к врачу.

В четвертой главе автором представлен полноценный анализ полученных данных и сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований. Глава написана на высоком научном уровне.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов проведенного исследования, объективны и последовательны, соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

### **Сведения о полноте публикаций**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 10 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, 2 статьи опубликованы в журналах, включенных в международные базы научного цитирования Scopus.

Автореферат и научные публикации по теме работы в полной мере отражают содержание диссертации. Диссертация и автореферат соответствуют специальности 3.1.20. Кардиология.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводы работы**

Диссертационное исследование Валиевой З.С. оставляет, в целом, благоприятное впечатление и вносит значительный вклад в изучение проблемы неоперабельной формы хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Результаты работы можно широко использовать в практической работе кардиологических отделений, учебном процессе в ходе обучения в клинической ординатуре, аспирантуре и циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации у врачей кардиологов.

Принципиальных замечаний по содержанию и структуре диссертационного исследования нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Валиевой Зарины Солтановны на тему: «Оптимизация диагностических подходов и разработка новых алгоритмов лекарственной терапии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология является самостоятельной, полноценной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной

научной проблемы на основании выполненных автором исследований, а именно оптимизация диагностических подходов и разработка новых алгоритмов лекарственной терапии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, имеющей важное значение для кардиологии.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Валиевой Зарины Солтановны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 723 от 30.07.2014 г., № 335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г., № 415 от 18.03.2023 г., № 1786 от 26.10.2023 г., № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Валиева Зарина Солтановна, заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник  
кардиохирургического отделения номер 2  
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Васильцева Оксана Ярославна  
30.05.2024г.

Подпись доктора медицинских наук Васильцевой О.Я. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»  
Минздрава России



Сергеевичева Анастасия Александровна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика  
Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
630055, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.  
Телефон: +7(383)347-60-66, e-mail: [mail@meshalkin.ru](mailto:mail@meshalkin.ru), сайт: [www.meshalkin.ru](http://www.meshalkin.ru)