

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Ворожцовой Ирины Николаевны на диссертацию Новиковой Натальи Валерьевны на тему «Сравнительная оценка радиочастотной аблации лёгочной артерии и медикаментозной терапии в лечении резидуальной лёгочной гипертензии у больных хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией после лёгочной эндартерэктомии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

Актуальность темы диссертации

ХТЭЛГ является редким отдалённым осложнением после острой ТЭЛА, которое характеризуется быстрым прогрессированием с исходом в тяжёлую ХСН и неблагоприятным прогнозом. Согласно современным рекомендациям, ХТЭЛГ наряду с прочими обструктивными поражениями лёгочной артерии относится к 4 группе лёгочных гипертензий и является тяжёлым осложнением после перенесённой острой или рецидивирующей тромбоэмболии лёгочной артерии с частотой развития 0,1–9,1% (в среднем 4%). Хирургический метод лечения - операция лёгочная эндартерэктомии (ЛЭЭ) считается «золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ. Она устраняет основную причину заболевания - тромботическую обструкцию крупных и средних ветвей лёгочной артерии, восстанавливает кровоток по ЛА. В результате операции происходит нормализация показателей гемодинамики МКК, обратное (положительное) ремоделирование правого желудочка и, как следствие, предотвращается прогрессирование сердечной недостаточности, которая и является основной причиной инвалидизации и преждевременной смерти пациентов ХТЭЛГ.

Однако серьезной проблемой проблемой при длительном наблюдении за прооперированными пациентами является резидуальная ЛГ, которая во многом определяет качество жизни пациентов и отдалённый прогноз после

операции. Согласно зарубежным литературным данным резидуальная ЛГ встречается у 10-40% пациентов. Вопросы медикаментозной и хирургической коррекции резидуальной ЛГ крайне мало освещены в современной литературе. Большая часть исследований по оценке эффективности медикаментозных препаратов и хирургических методик проведена только на ограниченном количестве пациентов.

Основным методом лечения резидуальной ЛГ является медикаментозная терапия ЛАГ-специфическими препаратами в сочетании с поддерживающей терапией. Обоснованием для применения вазодилататоров при резидуальной ЛГ является знание о схожести патогенеза дистальной микроваскулопатии при ХТЭЛГ и патогенеза идиопатической лёгочной артериальной гипертензии (ИЛАГ). Поэтому препараты, давно используемые для лечения ИЛАГ, стали успешно применяться и у пациентов ХТЭЛГ. Лимитирующим моментом применения ЛАГ-специфических препаратов являются побочные эффекты, которые не позволяют титровать дозы препаратов до максимальных терапевтических, и зачастую, требуют отмены препаратов. Ограничением приема препаратов данной группы также являются высокая стоимость и трудности, с которыми сталкиваются пациенты ХТЭЛГ при обеспечении ЛАГ-специфическими препаратами.

Учитывая основной патогенез резидуальной ЛГ – дистальную микроваскулопатию и схожесть её с патогенетическими механизмами формирования ИЛАГ, исследователи предположили, что новая эндоваскулярная методика лечения – РЧА ЛА, предложенная ранее китайскими специалистами (Chen S., 2013) для лечения пациентов ИЛАГ, может быть эффективным методом коррекции резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ.

В 2015 году, на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» стартовало клиническое исследование по оценке нового интервенционного метода лечения резидуальной ЛГ – радиочастотной абляции легочной артерии. Данная диссертационная работа представляет собой сравнительную оценку

безопасности и эффективности методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом в лечении резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ.

Не вызывает сомнения тот факт, что исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности нового эндоваскулярного метода лечения резидуальной ЛГ является актуальным и представляет практический интерес для кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов.

Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Выводы соответствуют поставленным задачам. Емко и качественно сформулированы положения, выносимые на защиту.

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

Представленные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют теме диссертационной работы. Разработанный дизайн исследования последовательный и направлен на подтверждения основной гипотезы. Заявленная цель соответствует актуальности темы, а поставленные задачи конкретизируют направление исследования. Применяя системный подход в изучении результатов применения методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом, автор последовательно раскрывает цель и задачи исследования. Решение поставленных задач позволяет доказать обоснованность положений, вынесенных на защиту.

Представленные выводы и практические рекомендации являются обоснованными, логически вытекающими из полученных в работе результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты диссертационной работы базируются на достаточном клиническом материале. В работе представлен сравнительный анализ непосредственных результатов лечения резидуальной ЛГ с применением

методики РЧА ЛА и терапии риоцигуатом. В исследование включено 50 пациентов резидуальной ЛГ, которым ранее в НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина была выполнена хирургическое лечение ХТЭЛГ - легочная эндартерэктомия. Методом конвертов все пациенты были рандомизированы в две группы: пациентам первой группы выполнена радиочастотная абляция лёгочной артерии ($n = 25$), пациентам второй группы назначена терапия риоцигуатом ($n = 25$). Обе группы были сопоставимы по исходному клинико-функциональному статусу. Проведён межгрупповой и внутригрупповой анализ значительного количества клинических и инструментальных параметров на этапе дооперационной подготовки и через 12 месяцев.

Критерии включения и исключения исследования позволяют в достаточной степени стандартизировать исследуемые группы пациентов и отражают современные взгляды и подходы к определению показаний и выбора метода лечения резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ.

В статистическом анализе были использованы методы описательной статистики. Поскольку распределение параметров в вариационных рядах не было близко к нормальному, использовали методы непараметрической статистики. Для количественных переменных вычисляли медианы и квартильные интервалы (25 и 75%), для категориальных переменных – среднее арифметическое \pm стандартная ошибка ($M \pm m$), качественные признаки представлены указанием количества процентов (%). Для оценки достоверности различий в динамике между независимыми группами был использован U-критерий Манна-Уитни, между двумя зависимыми переменными - W-критерий Вилкоксона. Для анализа первичной конечной точки мы применяли post-hoc анализ, т.к. было интересно оценить не только то, какой метод исследования приведёт к большему снижению ЛСС, но и количественно оценить этот эффект. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым, что соответствует критериям медико-биологических исследований.

Таким образом, полученные автором данные проанализированы с использованием современных методов исследования и статистической обработки и подтверждают высокую достоверность полученных научных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, на 190 страницах, содержит введение, главу с обзором литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы собственных исследований, главу обсуждения, заключение и список литературных источников (59-отечественных и 184 -зарубежных).

По теме диссертации опубликовано 3 научных работы: две - в реферируемых ВАК российских периодических изданиях, одна в зарубежном журнале. Основные положения диссертации были представлены на многочисленных российских и зарубежных конференциях.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Данное исследование является первым исследованием, сравнивающим эффективность и безопасность двух различных стратегий лечения резидуальной ЛГ: хирургической – РЧА ЛА и медикаментозной – терапии риоцигуатом.

Впервые методика РЧА ЛА использована, как альтернативный метод лечения пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ у пациентов ХТЭЛГ. На основании полученных результатов автором продемонстрирована безопасность и эффективность применения методики РЧА ЛА в лечении пациентов резидуальной ЛГ.

Впервые показано, что методика РЧА ЛА у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ является эффективным методом лечения заболевания и приводит к более выраженному снижению основных показателей гемодинамики МКК через 12 месяцев наблюдения в сравнении с терапией риоцигуатом.

Впервые дана подробная клинико-инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов резидуальной ЛГ после лёгочной эндартерэктомии.

Впервые в клинической практике проведена оценка безопасности и влияния методики РЧА ЛА на основные гемодинамические показатели МКК, клинико-функциональный статус пациентов и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов резидуальной ЛГ после ЛЭЭ в сравнении с терапией риоцигуатом в течение 12 месяцев наблюдения.

Впервые дана оценка послеоперационных осложнений РЧА ЛА в сравнении с побочными явлениями при терапии риоцигуатом.

Впервые использована роботизированная система нефлюороскопической 3D-навигации для выполнения операции РЧА ЛА.

Впервые дана оценка послеоперационных осложнений РЧА ЛА в сравнении с побочными явлениями при терапии риоцигуатом.

Обращает на себя внимание использование модифицированной малотравматичной миниинвазивной интервенционной методики РЧА ЛА для купирования резидуальной ЛГ в сравнении с медикаментозным методом с использованием нового препарата риоцигуата из группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы для лечения пациентов с ХТЭЛГ. Результаты исследования открывают новые возможности для купирования сложной группы больных с ХЭТЛГ на основе индивидуального подхода с учетом коморбидности и возможных немногочисленных осложнений, что безусловно будет способствовать улучшению качества жизни и прогноза этой категории пациентов.

Заключение содержит в себе обобщение и анализ результатов исследований с аргументированными ответами на поставленные задачи. Выводы, которые делает автор, логично вытекают из результатов проведенного исследования, убедительны и находятся в соответствии с поставленной целью и задачами работы.

В ходе прочтения диссертации возникли дискуссионные вопросы:

1. Влияла ли степень выраженности правожелудочковой сердечной недостаточности на результаты РЧА ЛА?
2. Зависела ли эффективность РЧА ЛА у респондеров и нереспондеров от наличия и выраженности коморбидной патологии (ИБС, ПИКС, фибрилляция предсердий и др)?
3. Была ли необходимость прерывания антикоагулянтной терапии с учетом возможности геморрагических осложнений в ходе РЧА ЛА?

Заключение

Диссертация Новиковой Натальи Валерьевны на тему «Сравнительная оценка радиочастотной абляции лёгочной артерии и медикаментозной терапии в лечении резидуальной лёгочной гипертензии у больных хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией после лёгочной эндартерэктомии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология, является научно-квалификационной работой и содержит решение научной задачи по разработке подходов к лечению ХТЭЛГ, направленных на предотвращение прогрессирования сердечной недостаточности, включающей сравнение эффективности и безопасности двух различных стратегий лечения резидуальной ЛГ: хирургической – РЧА ЛА и медикаментозной – терапии риноцигуатом, что имеет существенное значение для кардиологии и интервенционной хирургии.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 26.09.2022г.), а ее

автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,
профессор,
профессор учебно-методический
отдела
научно-исследовательского
института кардиологии
Федерального государственного
бюджетного научного
учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии
наук»
(Томский НИМЦ)



подпись

Ворожцова Ирина
Николаевна


Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012,
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Подпись

Ворожцовой И.Н.

заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская



30.11.2022

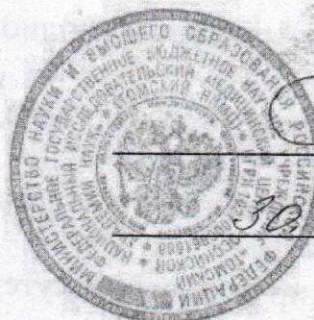
СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

оригинал хранится в совете 21.1.027.01(Д 208.063.01) в аттестационном деле соискателя

Новиковой Натальи Валерьевны

<p>Фамилия, Имя, Отчество официального оппонента</p>	<p>Ворожцова Ирина Николаевна</p>
<p>Ученая степень, обладателем которой является официальный оппонент, и наименования отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация; ученое звание (при наличии); академическое звание (при наличии)</p>	<p>доктор медицинских наук по специальности кардиология, профессор по специальности кардиология</p>
<p>Полное наименование организации, являющейся местом работы официального оппонента на момент представления им отзыва в диссертационный совет, и занимаемая им в этой организации должность (в случае осуществления официальным оппонентом трудовой деятельности)</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томский НИМЦ Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии), учебно-методический отдел, профессор</p>
<p>Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<p>Трудности верификации тромбозмболии легочной артерии / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, И.Л. Буховец, В.М. Гуляев, К.Н. Витт, Р.С. Карпов // Терапевтический архив. – 2020. – Т.92. - № 4. – С. 80–83. Особенности течения тромбозмболии легочной артерии при фибрилляции предсердий / И.Х. Силиванова, О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова // Сибирский медицинский журнал. 2017. – Т.32. - № 1. – С.57-59. Метаболические нарушения и тромбозмболия легочной артерии / О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова, А.Г. Лавров, Р.С. Карпов // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т.14. - № 5. - С.10–14.</p>
<p>Контакты : (будут отправлены в Минобрнауки РФ и опубликованы на сайте Центра вместе с отзывом)</p>	<p>Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012, тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67, www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru</p>

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

30.11.2022

дата