

## ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук Ляпиной Ирины Николаевны на диссертационную работу 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», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

### Актуальность темы диссертации

Пациенты с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) - уникальная группа среди всех форм ЛГ ввиду наличия возможности потенциального устранения заболевания методом хирургического лечения - лёгочной тромбэндартерэктомии (ЛТЭЭ). Эффект ЛТЭЭ доказан в отношении улучшения качества жизни пациентов и ее продолжительности.

Однако у ряда пациентов после ЛТЭЭ не наблюдается нормализации гемодинамических параметров малого круга кровообращения и сохраняется резидуальная ЛГ, что в дальнейшем приводит к прогрессированию правожелудочковой сердечной недостаточности и повышению риска неблагоприятных исходов.

Следует отметить, что в настоящее время, ни в национальных, ни в европейских рекомендациях, не определены единые критерии резидуальной ЛГ. Это связано с немногочисленностью экспертных центров по проблеме ХТЭЛГ, а также ввиду имеющихся различий в статистике встречаемости резидуальной ЛГ после ЛТЭЭ. Причиной увеличения случаев резидуальной ЛГ является расширение показаний для хирургического лечения. На настоящий момент для сердечно-сосудистых хирургов высокое легочное сосудистое сопротивление (более  $1000-1200 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ) уже не является строгим противопоказанием для выполнения ЛТЭЭ, хотя этот критерий по-прежнему относится к предикторам высокого риска осложнённого послеоперационного течения, в том числе способствует сохранению резидуальной ЛГ в послеоперационном периоде.

Сохранение ЛГ после выполненной ЛТЭЭ подразумевает необходимость разработки и использования дополнительных методов лечения данных пациентов, способствующих замедлить прогрессирование заболевания.

В рамках медикаментозной специфической терапии свою эффективность и безопасность в ряде международных рандомизированных клинических исследований для пациентов с резидуальной/персистирующей или неоперабельной ХТЭЛГ доказал стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат.

Однако предполагается, что в патогенезе ЛГ помимо нарушения баланса вазоконстрикторных/вазодилаторных агентов, эндотелиальной дисфункции и др., присутствует и гиперактивность симпатической нервной системы, что характерно и для

ХТЭЛГ. Соответственно, воздействие на данный путь патогенеза представляется перспективным.

Возможной альтернативой медикаментозного лечения резидуальной ЛГ или дополнением к ней в будущем может стать миниинвазивная, малотравматичная эндоваскулярная хирургия, в том числе радиочастотная абляция (РЧА) лёгочной артерии (ЛА),- методика, направленная на выключение патологической функции автономной нервной системы при ЛГ и сопутствующей ей правожелудочковой сердечной недостаточности.

В ряде зарубежных работ РЧА ЛА показала обнадеживающие результаты в плане безопасности и эффективности у пациентов идиопатической легочной артериальной гипертензией. Однако данные о широком клиническом применении этого метода лечения именно у пациентов резидуальной ЛГ после ЛТЭЭ были представлены лишь единичными наблюдениями до данного исследования.

Таким образом, диссертационное исследование, которое ставит своей целью оценку безопасности и эффективности методики РЧА ЛА в сравнении с терапией риоцигуатом у пациентов с резидуальной легочной гипертензией после перенесенной легочной тромбэндартерэктомии имеет несомненную актуальность.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Новиковой Натальи Валерьевны не вызывают сомнений. Изложенные в работе выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объеме клинического материала. Выполненное исследование носит пилотный характер, включает ретроспективную и проспективную части. Использование высокоинформативных и современных методик обследования, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Достоверность результатов обусловлена соблюдением требований надлежащей клинической практики и оптимальным дизайном исследования. Все выводы и рекомендации были опубликованы в рецензируемых изданиях и не получили критических замечаний. Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

#### **Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов подтверждается дизайном научного исследования, большим количеством включенных в исследование пациентов, применением современных методов статистического анализа.

На первом этапе выполнен анализ результатов обследования пациентов, которым в предыдущие годы выполнена операция ЛТЭЭ по поводу ХТЭЛГ. Из 278 пациентов было отобрано 62 пациента, из них у 50 после инвазивного обследования была подтверждена резидуальная ЛГ с явлениями клинически выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности. Далее методом рандомизации все пациенты разделены на 2 равные группы по 25 человек. Пациентам первой группы выполнена РЧА ЛА, пациентам второй группы назначен риоцигуат. Наблюдение за пациентами длилось 12 месяцев.

Положения, предложенные автором работы, являются новыми и ранее не выдвигались в отечественной и зарубежной литературе. Достоверность результатов исследования определяется репрезентативностью выборки, современными методами клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, соответствующими алгоритму диагностики, представленному в национальных и зарубежных рекомендациях по ведению пациентов с ЛГ. Основные положения диссертации доложены на многочисленных конференциях и съездах. Результаты исследования в полном объеме отражены в печатных работах, опубликованных по теме диссертации в рецензируемых журналах.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В исследовании продемонстрировано, что длительное динамическое наблюдение за пациентами после ЛТЭЭ крайне необходимо и должно быть направлено на раннее выявление пациентов резидуальной ЛГ. Комплексная оценка состояния пациента обязательно должна включать как неинвазивные исследования, так и инвазивные способы оценки гемодинамики. Своевременное выявление резидуальной ЛГ позволяет назначать дополнительное лечение и предотвратить дальнейшее прогрессирование правожелудочковой сердечной недостаточности, увеличить продолжительность жизни пациентов.

Впервые была проведена оценка частоты резидуальной ЛГ после операции ЛТЭЭ за период с 2004 года. Проведена комплексная клиническая и функциональная оценка состояния пациентов резидуальной ЛГ, характера структурно-функциональных нарушений правого желудочка, объема и качества лечения пациентов с резидуальной ЛГ в реальной клинической практике.

Была выполнена сравнительная характеристика двух методов лечения резидуальной ЛГ – РЧА ЛА и терапии риоцигуатом. Было продемонстрировано, что через 12 месяцев лечения у пациентов после РЧА ЛА сохраняется более выраженное снижение основных гемодинамических параметров, чем в группе терапии риоцигуатом при сопоставимой безопасности двух методов лечения.

Результаты, полученные в исследовании важны, так как они демонстрируют эффективность и безопасность нового альтернативного метода лечения резидуальной ЛГ после ЛТЭЭ и позволяют рекомендовать РЧА ЛА к практическому применению.

Практические рекомендации обоснованы, информативны и имеют важное значение для практического здравоохранения.

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику центра ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Полученные данные используются в лекциях и на практических занятиях кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПК ППВ ГОУ ВПО Новосибирского государственного медицинского университета и международного Центра постдипломного образования при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

В целом диссертационная работа достаточно полно раскрывает актуальную проблему. Цель диссертационного исследования определена ясно, задачи сформулированы конкретно и полностью соответствуют цели исследования. Научная новизна и практическая значимость соответствуют содержанию работы.

В ходе изучения диссертационной работы Новиковой Н.В. также возник ряд вопросов:

1. Не могли бы Вы характеризовать дооперационный «портрет» пациента, ассоциирующийся с большей вероятностью резидуальной легочной гипертензией после ЛТЭЭ? (помимо критерия в виде высокого легочного сосудистого сопротивления на момент хирургического лечения).
2. Почему пациентам проспективной части исследования (с 2015 по 2018 год) не была назначена специфическая терапия риоцигуатом/off-label силденафилом до проведения легочной тромбэндартерэктомии с учетом медианы ожидания операции 45 месяцев с момента верификации диагноза ХТЭЛГ?
3. В результатах работы продемонстрировано, что только 6 пациентов после ЛТЭЭ были переведены с силденафила на риоцигуат. Был ли силденафил данным пациентам назначен еще до ЛТЭЭ и почему выбор был сделан именно в пользу силденафила с учетом уже наличия рекомендаций по эффективности и безопасности риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ?
4. Чем Вы можете объяснить отсутствие назначения специфической терапии пациентам с резидуальной ЛГ ранее до момента рандомизации в исследование с учетом длительного периода медианы наблюдения после ЛТЭЭ (54 месяца для группы РЧА ЛА и 49 месяцев для группы риоцигуата)?
5. Чем обусловлено назначение пациентам с резидуальной ЛГ и правожелудочковой сердечной недостаточностью препаратов из группы б-блокаторов и сердечных гликозидов? (только 9 пациентов имели фибрилляцию предсердий, 4 пациента имели ишемическую болезнь сердца; б-блокаторы назначены 68% в группе РЧА и 52% в группе риоцигуата; сердечные гликозиды 40% в группе РЧА и 48% в группе риоцигуата).
6. Рассматриваете ли Вы целесообразным стратегию комбинированного лечения резидуальной ЛГ с применением РЧА ЛА совместно с специфической терапией риоцигуатом?

## 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, в которой содержится решение актуальной научной задачи – исследование безопасности и эффективности альтернативного немедикаментозного метода лечения пациентов резидуальной ЛГ в сравнении с терапией риноцигуатом, что имеет важное значение в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. По актуальности, научной новизне и практической значимости, методическому уровню диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции от 26.09.2022г.), а ее автор, Новикова Наталья Валерьевна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник лаборатории реабилитации  
отдела клинической кардиологии федерального  
государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно – исследовательский институт  
комплексных проблем  
сердечно – сосудистых заболеваний»  
кандидат медицинских наук  
(3.1.20 – кардиология)

Ляпина Ирина Николаевна

Подпись к.м.н. Ляпиной И.Н. - заверяю.

Ученый секретарь  
федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»  
кандидат медицинских наук

09.12.2022



Казачек Яна Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
Почтовый адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6;  
Телефон: +7 (3842) 64-33-08; Электронная почта: reception@kemcardio.