

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

доктор медицинских наук, профессор

И.Э. Есауленко



2015 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической значимости диссертации Николаевой Екатерины Владимировны на тему «Оценка центральной гемодинамики у больных ревматическими заболеваниями с легочной артериальной гипертензией», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – заболевание на данный момент неуточненной этиологии с крайне пессимистическим жизненным прогнозом. Распространенность ЛАГ по данным иностранных национальных регистров составляет около 30 больных на миллион населения, это заболевание по праву относится к группе орфанных. Наряду с идиопатическим вариантом ЛАГ существует круг ассоциированных болезней, при которых возникновение ЛАГ коренным образом влияет на естественное течение заболевания и его исход. В эту группу входят в первую

очередь системные заболевания соединительной ткани и врожденные пороки сердца.

Несмотря на относительную редкость, ЛАГ привлекает интерес специалистов различных специальностей своей клинической многоликостью, этиологическим разнообразием, нахождением на стыке ряда клинических специальностей, прогностическим пессимизмом. За последние 20 лет разрабатывается уже пятая редакция Европейских рекомендаций по диагностике и лечению ЛАГ. Зарегистрированы 8 препаратов для стабилизации патогенетических процессов, лежащих в основе этого состояния.

Выживаемость больных ЛАГ драматична. По данным зарубежных авторов в среднем она составляет 2,5 года. По наблюдениям автора работы, в отсутствие терапии ЛАГ-специфическими препаратами для лечения ЛАГ пациенты умирают к 6 году динамического наблюдения.

Разработка лекарственных молекул для курации ЛАГ требует громадных экономических вложений. Применяясь для лечения орфанных заболеваний понесенные разработчиком затраты не могут в дальнейшем компенсироваться его продажами, стоимость этих препаратов не может соответствовать стоимости лекарств, назначаемых при широко распространенных заболеваниях. Поэтому, одной из важных проблем лечения ЛАГ является крайне высокая стоимость медикаментозного лечения. Кроме этого, начатое лечение ЛАГ-специфическими препаратами не может быть прервано и должно продолжаться пожизненно по эскалационной схеме.. Использование таких дорогих лекарственных средств должно повлечь усиленный контроль диагностических ошибок, а также ответственность врачей, назначающих эти лекарственные средства.

Российские центры, занимающиеся проблемой ЛАГ в течение ряда лет, имеют уже накопленный опыт ведения пациентов с этим жизнеугрожающим состоянием. Терапия ЛАГ в Российской Федерации стала реальностью только последние несколько лет, отсчитываясь с момента законодательно

закрепленного лекарственного обеспечения этой категории пациентов по месту жительства, поскольку ни одно научное и экспертное учреждение не обеспечивает в счет своего финансирования медикаментами пациентов ни с ЛАГ, ни с другими орфанными заболеваниями.

Поскольку ЛАГ обычно диагностируется в специализированных центрах, терапия инициируется там же, позволяя избежать терапевтических ошибок и снизить вероятность развития побочных эффектов, далее больной получает рекомендованные препараты по месту жительства, наблюдаясь экспертным центром раз в несколько месяцев. В этом плане вопрос преимущественности лечения пациентов может быть решен достаточно успешно. Одним из способов решения видится четкая организация процесса диагностики, инициации и контроля терапии, оценки прогноза и оптимизации лечебной тактики, т.е. решение вопроса обеспечения пациентов современным лечением благодаря минимизации расходов. Не секрет, что помимо обеспеченности диагностическими возможностями и профессиональными кадрами, в проблеме ЛАГ как мультидисциплинарного полиэтиологического заболевания, определяющим успех фактором является накопленный клинический опыт. С каждой поправкой в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ЛАГ усиливаются критерии экспертных центров: диагноз ЛАГ сложен, является диагнозом-исключением, требует больших знаний и обширного клинического опыта.

Еще одним условием является доступность основного метода диагностики – катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии. Неинвазивные методы диагностики имеют низкую воспроизводимость, высокую операторскую зависимость, значимых процент погрешности абсолютных значений и т.п. Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии - метод верификации диагноза, оценки прогноза и эффективности инициированной или уже проводимой терапии, а также единственный способ уточнения характера клинического ухудшения. Уже после первых 4 месяцев использования препаратов для лечения ЛАГ можно

оценить прогноз пациента по показателям центральной гемодинамики. Выраженная коморбидность, особенно при развитии правожелудочковой недостаточности, не позволяет клинически и инструментально выявить причину - ухудшения состояния пациента, таким образом, может быть упущено время не только для необходимой модификации терапии, но и возможного возобновления дифференциально-диагностического поиска. Таким образом, рутинное применение катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии является ключевым моментом адекватной терапии ЛАГ.

Результаты представленной работы могут лечь в основу мультидисциплинарного объединения специалистов по ЛАГ, решения насущных фармакоэкономических вопросов, к возможному планированию финансирования этой проблемы, способствуя уменьшению диагностических ошибок, рациональному использованию финансов. Отработка диагностических протоколов позволит ограничить количество дорогостоящих диагностических процедур и обоснованность применяемых терапевтических технологий. Это связано с четкой регламентацией необходимого обследования, использования лекарственных препаратов, а также продолжительности пребывания в стационаре.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна диссертационной работы Е.В. Николаевой не вызывает сомнений.

Впервые в Российской Федерации проведено комплексное изучение гемодинамических параметров у больных ревматическими заболеваниями, течение которых сопровождается развитием различных форм легочной гипертензии. Выделены наиболее клинически информативные параметры центральной гемодинамики, определенные методом «золотого стандарта» - катетеризацией правых отделов сердца и легочной артерии. Выявлена связь

ряда параметров с клинической картиной: так, функциональный класс был наиболее тесно связан с величинами давления в правом предсердии, сердечного выброса, легочного сосудистого сопротивления и ударного индекса. Длительность ЛАГ не влияла на показатели гемодинамики, за исключением СВ. Из проявлений правожелудочковой хронической сердечной недостаточности только наличие периферических отеков было связано с ухудшением гемодинамики.

Автором были изучены возможности катетеризации в дифференциальной диагностике форм ЛГ, для чего разработан ряд функциональных тестов. Проба с ингаляцией кислорода во время катетеризации проводилась для выявления пациентов с гипоксемической ЛГ. Проба с увеличением преднагрузки выполнялась для дифференциации форм ЛГ с поражением ЛЖ.

Автор провел сравнительное исследование определения возможностей эхокардиографии как неинвазивного инструментального метода в диагностике легочной гипертензии. Эхокардиография лишь как метод скрининга легочной гипертензии у больных ревматическими заболеваниями продемонстрировала достаточно высокие чувствительность и специфичность для пороговых величин систолического давления в легочной артерии и давления в правом предсердии. Используя современные инструменты статистической обработки полученных данных, автор сделал вывод о значительных расхождениях абсолютных величин измеренных и рассчитанных параметров гемодинамики.

Также впервые осуществлена оценка использования параметров центральной гемодинамики для прогнозирования течения заболевания у пациентов ассоциированной с ревматическими заболеваниями легочной артериальной гипертензии. Выявлены параметры (например, уровень давления в правом предсердии, изменение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления) как характеризующие прогностически неблагоприятную группу, так и прогнозирующие иногда трехкратное уменьшение времени до наступления клинического ухудшения.

Кроме этого, автор изучил необходимость проведения катетеризации для дифференциальной диагностики причин наступления клинического ухудшения ЛАГ - состояния с высокой коморбидностью.

В рамках диссертационной работы оценена эффективность внутривенного илопроста для лечения тяжелых декомпенсированных пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, предложена новая схема лечения пациентов с ЛАГ III - IV функциональных классов - пациентов с драматически короткой ожидаемой продолжительностью жизни и крайне высокими затратами на лечение.

Впервые в Российской Федерации наряду с небольшим количеством зарубежных исследователей автор, используя инвазивные методы оценки центральной гемодинамики, изучал доклинические и ранние стадии ЛАГ. Соискатель сделал вывод, что стресс-индуцированная легочная гипертензия у пациентов системной склеродермией, возможно, является доклинической стадией ЛАГ, поскольку имеет ряд характеризующих гемодинамических признаков, может диагностироваться рядом инструментов, а также претерпевает положительные изменения под влиянием ЛАГ-специфической терапии бозентаном

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

На основе полученных данных определены наиболее диагностически значимые параметры центральной гемодинамики у больных ревматологического профиля. Достоверно установлено, что при легочной артериальной гипертензии у больных ревматическими заболеваниями исходные параметры гемодинамики и их изменения в процессе терапии отражают персональное течение заболевания. Абсолютные величины давления в правом предсердии, легочного сосудистого сопротивления, величины давления в легочной артерии, транспульмональный градиент и ряд

других, а также и их динамику рекомендуется использовать в качестве ранних диагностических критериев ЛАГ, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, прогнозировать течение заболевания, оценивать эффективность проводимой терапии, использовать как дифференциально-диагностический инструмент для уточнения генеза легочной гипертензии у больных ревматическими заболеваниями (используя разработанные автором функциональные пробы), а также для верификации и выявления причин клинического ухудшения.

Важность для ревматологии в целом подтверждается выявлением диагностических критериев легочной гипертензии при физической нагрузке у больных системной склеродермией, которые могут способствовать распознаванию начальных форм в дальнейшем клинически манифестированной ЛАГ.

Наиболее значимыми результатами диссертационной работы для практической ревматологии являются установление взаимосвязи между параметрами центральной гемодинамики и клиническими проявлениями легочной гипертензии, раскрытие связи изменений параметров гемодинамики с прогнозом течения заболевания. Показаны особенности динамики показателей на фоне применения различных ЛАГ-специфических препаратов, том числе у декомпенсированных пациентов с терминальными функциональными классами ЛАГ. Исследование позволило существенно расширить представления о клинико-патогенетическом и прогностическом значении параметров гемодинамики, полученных при катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии, а также при применении неинвазивного метода - эхокардиографии.

Результаты диссертационной работы позволят усовершенствовать качество оказываемой медицинской помощи ревматологическим больным, в первую очередь, улучшая жизненный прогноз у этой группы пациентов, а также оптимизируя расходы медицинской организации.

Оценка структуры и содержания работы.

Исследование проведено по плану, соответствующему современным научным требованиям. Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 96 отечественных и иностранных источников. Работа содержит 21 таблицу и 40 рисунков.

В обзор литературы проведен доскональный анализ современного состояния проблемы легочной гипертензии. В «Материалах и методах» приведена клиническая характеристика 101 пациента с системным заболеванием соединительной ткани, преимущественно системной склеродермией, исчерпывающе подробно описаны используемые автором методы обследования, диагностические инструменты, разработанные понятия и функциональные пробы. В главе «Собственные результаты» на основании проведенного современными методами статистического анализа достаточного для обоснованных выводов количества полученных данных автором описаны новые, принципиальные в теоретическом и практическом аспектах результаты. Обсуждение собственных результатов написано в виде аналитического эссе, где собственные данные сопоставлены с данными литературы. Полученные автором результаты не противоречат данным другим исследователей, а дополняют, уточняют, конкретизируют их и, по ряду вопросов, могут явиться вкладом в фундаментальные знания о патогенезе легочной артериальной гипертензии. Задачи исследования сформулированы однозначно, их обоснованность не вызывает сомнений. Выводы работы являются логичным отражением ответа на поставленные задачи, это позволяет считать, что поставленная перед исследователем цель достигнута. Практические рекомендации сформулированы на основании собственных результатов, статистически обоснованы, не противоречат научным принципам, отражают поставленную перед работой цель и отвечают на задачи исследования.

Степень обоснованности научных положений, результатов, выводов и рекомендаций диссертации.

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале (101 пациент с системными заболеваниями соединительной ткани). Объем проведенного клинико-инструментального обследования этих пациентов, также как и используемые при этом методики замечаний и сомнений не вызывают. Выборка пациентов с ассоциированной с ревматическими заболеваниями легочной гипертензией является уникальной, поскольку включает в себя больных со всеми клиническими и патогенетическими субтипами этой ассоциированной формы ЛАГ - от доклинических до терминальных, а также описывает иные патогенетические формы легочной гипертензии, которая может встречаться в ревматологической практике. Результаты получены при методически грамотной обработке полученных при проведении исследования фактов, используя параметрические и непараметрические методы медицинской статистики.

Достоверность полученных результатов основана как на несомненном качестве первичной информации, так и высоком методическом уровне проведенного исследования, правильном применении использовавшихся научных инструментов, логичности теоретического базиса, не противоречат результатам работ других исследователей.

Полнота изложения основных результатов диссертационного исследования в научной печати.

По материалам диссертации опубликованы 8 печатных работ, 4 опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученых степеней. Отдельные аспекты диссертационного

исследования нашли отражение выступлениях и докладах на III Всемирном конгрессе по системной склеродермии, XIII Международном форуме по легочной артериальной гипертензии, Ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества, Конгрессе Российской ассоциации радиологов (2014 г.), заседании ревматологической секции Московского терапевтического общества. Содержание автореферата полно отражает все основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты и выводы данной работы рекомендуется внедрить в работу медицинских и научных учреждений, занимающихся проблемами диагностики и лечения ревматических заболеваний. Результаты, выводы и практические рекомендации можно оценить как важный вклад в решение задач практического здравоохранения. Разработанные в процессе проведения исследования новейшие технологии дифференциальной диагностики, прогнозирования течения заболевания, новые терапевтические схемы необходимо внедрять в клиническую практику врачей ревматологов, терапевтов, функциональных диагностов, пульмонологов, кардиологов, реаниматологов, использовать для формирования рекомендаций по лечению больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. Данные о патогенетическом и предиктивном значении параметров гемодинамики, полученных при катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии, а также о наиболее эффективных подходах к модификации лечебной тактики при данном заболевании рекомендуется использовать в учебном процессе кафедр терапии (с курсами ревматологии, кардиологии, пульмонологии) функциональной диагностики.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение.

Диссертация Николаевой Екатерины Владимировны на тему «Оценка центральной гемодинамики у больных ревматическими заболеваниями с легочной артериальной гипертензией», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология, является законченным научно-квалификационным трудом. На основании выполненного автором исследования предложены теоретические положения, позволившие рационально решить такие практические вопросы ревматологической практики, как показания к первичной и повторной катетеризации правых отделов и легочной артерии у больных системными заболеваниями соединительной ткани, разработать технологии оценки эффективности терапии и прогнозирования течения ЛАГ, оптимизировать тактику ведения больных с декомпенсированными формами ЛАГ или при развитии клинического ухудшения. Диссертация содержит новые научные результаты и положения, свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в научные изыскания. Диссертация рекомендуется к защите по специальности 14.01.22 - ревматология как законченная научно-исследовательская работа, имеющая важное значение для развития этой медицинской специальности.

Диссертация Николаевой Екатерины Владимировны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология. Соискатель заслуживает присуждения ему степени кандидата медицинских наук.

Отзыв утвержден на заседании кафедры госпитальной терапии и

Отзыв утвержден на заседании кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им Н.Н. Бурденко МЗ РФ. Протокол N 11 от 26 мая 2015 года. В заседании участвовало 24 человека, из них имеют ученую степень 22. Проголосовало «за» - 24 человека, против нет, воздержалось - нет.

Доцент кафедры
госпитальной терапии и эндокринологии
ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ
к.м.н., доцент



О.М. Королькова

Заведующая кафедрой
госпитальной терапии и эндокринологии
ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ
д.м.н., профессор



Т.М. Черных

« *26* » *мая* 2015 г.

Подписи О. М. Корольковой
и Т. М. Черных заверяю
Начальник управления кадров
ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России




Скорынин С. И.

Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Телефон (473) 253-04-76, (473) 259-89-92, +7903-656-67-87

E-mail: uch.sovnet@vsmaburdenko.ru
olkorolkova@mail.ru