

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного врача ГБУЗ СОКК Дим. В.П. Полякова Дулякова Дмитрия Викторовича на диссертацию Резухиной Елизаветы Алексеевны на тему: «Комплексный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии, основанной на применении агониста рецепторов простациклина селексипага, у больных с различными формами легочной артериальной гипертензии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительный прогресс в разработке новых препаратов для специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в последние несколько десятилетий, ЛАГ остается тяжелым заболеванием с неблагоприятным прогнозом у данной категории больных. Неспецифичность симптомов заболевания, стертая клиническая картина в его дебюте увеличивают время до постановки диагноза и начала лечения. Важность своевременной диагностики с регулярной оценкой риска прогрессирования ЛАГ закреплена в современных клинических рекомендациях как российских, так и европейских и является основополагающим звеном при назначении ЛАГ-специфической терапии.

На основе международных регистров созданы различные модели оценки риска смертности у больных ЛАГ с помощью панели параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, эхокардиографии (ЭхоКГ) и биомаркеров, что требует разработки оптимальной шкалы для российской клинической практики.

В качестве медикаментозной терапии ЛАГ создано несколько групп препаратов с различным механизмом действия. Для оптимизации медикаментозного воздействия на сигнальный путь простациклина (ПЦ) разработан химически стабильный селективный агонист IP рецепторов ПЦ, изученный в рандомизированном клиническом исследовании GRIPHON: использование селексипага в различных режимах ЛАГ-специфической

терапии показало сопоставимую эффективность с увеличением времени до наступления первичной конечной точки (ухудшение ЛАГ/смерть) на 40%.

В диссертационной работе Резухиной Е.А. произведена стратификация риска впервые выявленных пациентов с ЛАГ российского регистра, определены отрезные значения для соответствующих низкому риску показателей, выполнен сравнительный анализ эффективности применения селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии в зависимости от этиологии, стартовой схемы терапии (двойные и тройные комбинации) и исходного профиля риска по шкале COMPERA. По результатам оценки применения селексипага у пациентов с ЛАГ автором получены предикторы достижения целей лечения.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В представленном исследовании впервые выполнен всесторонний анализ характеристик пациентов с впервые установленным диагнозом ЛАГ с учетом профиля риска неблагоприятного прогноза с применением известных валидированных шкал оценки риска (COMPERA, ESC/ERS 2015 и 2022, неинвазивной и инвазивной французских шкал, калькуляторов REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2). Шкалы COMPERA, REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 точнее всего описывали выживаемость пациентов с ЛАГ исходя из исходной величины риска при 60-месячном наблюдении.

По результатам анализа данных впервые определены новые отражающие низкий риск неблагоприятного прогноза пациентов с ЛАГ предикторы и установлены их отрезные значения; также впервые уточнены новые отрезные значения для уже известных факторов риска смертности пациентов с ЛАГ.

Впервые при изучении результатов применения селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ в динамике описаны особенности эффективности и переносимости терапии

селексипагом в зависимости от этиологии ЛАГ и схемы ЛАГ-специфической терапии, по результатам которых определены предикторы благоприятного ответа на терапию селексипагом.

Впервые получены данные о сходной эффективности применения селексипага в составе двойных схем терапии в зависимости от комбинации с препаратом пути оксида азота или антагонистом рецепторов эндотелина.

Практическая значимость исследования

В ходе исследования установлены новые отрезные значения для использующихся факторов риска (дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) $>458,0$ м, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ $>91,8$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) $<313,2$ пг/мл), а также определены новые предикторы и получены их отрезные значения, соответствующие низкому риску (параметры спировелоэргометрии: парциальное давление углекислого газа в конце выдоха на максимуме выполненной нагрузки $>30,1$ мм рт. ст., вентиляционная мощность $>3,5$ мм рт.ст.; сатурация периферической крови при пульсоксиметрии $>96,5\%$ до проведения Т6МХ, кардио-торакальный индекс $<50,5\%$ по данным рентгенографии органов грудной клетки; показатели катетеризации правых отделов сердца: легочное сосудистое сопротивление $<848,5$ дин*сек/ см^5 , эластичность легочной артерии $>1,4$ мл/мм рт.ст.).

По результатам оценки применения селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии определены предикторы благоприятного клинического ответа на его применение у пациентов с ЛАГ (длительность периода времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага <0 месяцев, уровень NT-proBNP <300 пг/мл, площадь правого предсердия <18 см^2 , соотношение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана к величине систолического давления в легочной

артерии $>0,32$ мм/мм рт.ст., функциональный класс (ВОЗ) I-II, дистанция в Т6МХ >440 м).

Диссертационная работа Резухиной Е.А. выполнена на высоком научном уровне, полученные в ней результаты имеют научную и практическую значимость.

Достоверность полученных результатов

Обоснованность представленных научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, поскольку они основаны на достаточном объеме клинического материала: в первый этап работы включено 263 пациента с ЛАГ, а во второй этап – 102 пациента с ЛАГ. Проводимое обследование включало в себя современные лабораторные тесты и инструментальные методики, статистическая обработка полученных данных выполнена на высоком методологическом уровне и соответствует установленным в работе задачам. Сформулированные автором выводы и предложенные практические рекомендации закономерно вытекают из основных положений, выносимых на защиту, изложены ясно и точно и обладают несомненной научной и практической значимостью.

Реализация результатов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ в журналах перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Резухиной Елизаветы Алексеевы написана по традиционному принципу на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», собственных

результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 142 источника литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицей, 31 рисунком и 1 клиническим примером.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, характеризует ее научную новизну и практическую значимость, формулирует цель и задачи диссертации, определяет положения, выносимые на защиту, а также приводит сведения об апробации полученных результатов.

В главе «Обзор литературы» продемонстрирован анализ проведенных исследований по теме диссертационной работы. Тщательно подобраны источники литературы, позволившие автору логично изложить состояние проблемы ЛАГ, а также осветить современные аспекты стратификации риска пациентов с ЛАГ и применяемые для лечения препараты ЛАГ-специфической терапии.

В главе «Материалы и методы» детально представлены структура и дизайн работы, критерии включения и невключения пациентов в каждый этап диссертационного исследования, описаны использованные методы обследования, клинико-лабораторные и инструментальные методики, а также статические подходы к обработке материала.

Результаты проведенного исследования изложены последовательно, подробно и наглядно, сопровождаются достаточной аргументацией; статистический анализ выполнен и интерпретирован корректно.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор всесторонне анализирует полученные данные и дает обоснованное сравнение их с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, убедительно обоснованы с научной точки зрения и полностью соответствуют цели и задачам проведенного исследования. Практические рекомендации обладают высокой прикладной значимостью и могут быть успешно внедрены в рутинную клиническую практику.

Автореферат отражает содержание диссертационной работы, позволяет сформировать всестороннее представление об основных полученных результатах, отражает научную новизну исследования, положения, выносимые на защиту, а также изложенные автором выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет. В тексте работы имеются некоторые орфографические ошибки и опечатки, которые не оказывают влияния на общую положительную оценку работы.

При изучении материалов диссертационного исследования в рамках дискуссии появилось несколько вопросов к автору работы:

1. Чем обосновывался выбор шкалы COMPERA для оценки риска пациентов с ЛАГ и последующего создания групп низкого, промежуточного и высокого риска в ходе обоих этапов диссертационного исследования?
2. Подбор терапии селексипагом требует длительного титрования. Какой процент пациентов достиг максимальной дозировки? Повлияла ли достигнутая пациентом дозировка селексипага на полученные результаты?
3. Чем объясняется более выраженный эффект селексипага у больных исходно высокого профиля риска на параметры гемодинамики по сравнению с пациентами исходно низкого и промежуточного риска?

Заключение

Таким образом, диссертация Резухиной Елизаветы Алексеевны на тему: «Комплексный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии, основанной на применении агониста рецепторов простациклина селексипага, у больных с различными формами легочной артериальной гипертензии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для кардиологии задача – выполнен комплексный анализ эффективности и

переносимости терапии селексипагом в составе различных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ с целью дальнейшей разработки персонифицированного подхода к лечению пациентов с различными формами ЛАГ.

С учетом актуальности, научной новизны, объема проведенных исследований, а также практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Резухина Е.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент:

Главный врач ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова,
доктор медицинских наук, профессор

10.08.2026 года



Дупляков Дмитрий Викторович

Подпись профессора ~~Д.М.И.~~ Д.В. Дуплякова заверяю

Начальник отдела кадров

ГБУЗСОККД им. В.П. Полякова

Семенова Ирина Павловна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова» (ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова)

443070, г. Самара, ул. Аэродромная, д.43

Телефон: 8 (846) 373-60-64

e-mail: 6021@mail.ru