

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего кардиохирургическим отделением № 7 (ОЛГ) ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России Черногризова Игоря Евгеньевича 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

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое орфанное заболевание сердечно-сосудистой системы с неблагоприятным прогнозом, несмотря на наличие разработанных в течение последних нескольких десятков лет препаратов для ЛАГ-специфической терапии. Отсутствие яркой клинической картины данного заболевания в его дебюте обуславливает сложности в ранней диагностике ЛАГ и удлиняет время до назначения терапии. Своевременная диагностика ЛАГ с обязательной оценкой тяжести состояния пациентов как при постановке диагноза, так и при динамическом наблюдении с оценкой риска неблагоприятного прогноза закреплена в современных клинических рекомендациях.

Для определения риска прогрессирования ЛАГ в мировой клинической практике разработаны шкалы оценки риска, которые состоят из клинико-функциональных и гемодинамических параметров, биомаркеров и данных эхокардиографии. Принимая во внимание особенности пациентов с ЛАГ российского регистра, важным является определение тяжести впервые выявленных пациентов с ЛАГ и поиск новых предикторов прогноза, что является объектом исследования в работе Резухиной Е.А.

Применение селексипага в качестве препарата ЛАГ-специфической терапии изучалось в рандомизированном клиническом исследовании

GRIPHON и приводило к увеличению периода до наступления первого события (ухудшение ЛАГ/смерть) на 40%. Однако остаются открытыми вопросы особенностей применения препарата в зависимости от исходного профиля риска, стартовой схемы ЛАГ-специфической терапии и этиологии ЛАГ, что также является предметом исследования в работе Резухиной Е.А.

Таким образом, диссертационная работа Резухиной Е.А., посвященная изучению особенностей стратификации риска пациентов с ЛАГ, а также аспектов применения селексипада в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии является крайне актуальной и своевременной.

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

Представленные в диссертационной работе научные положения, выводы и практические рекомендации характеризуются достаточной убедительностью, так как основаны на обширном клиническом материале (в первый этап исследования включено 263 пациента, во второй этап – 102 пациента). Диссертационное исследование выполнено с использованием современных диагностических технологий, статистический анализ данных проведен на достаточно высоком уровне, в полной мере соответствует поставленным задачам.

Полученные автором выводы и сформулированные практические рекомендации закономерно основываются на положениях, выносимых на защиту, характеризуются ясностью и конкретностью изложения и обладают безусловной научной и практической значимостью.

Научная новизна и практическая значимость

В данном исследовании впервые осуществлен детальный анализ данных пациентов Российского регистра с впервые выставленным диагнозом ЛАГ в соответствии с величиной риска неблагоприятного прогноза при расчете по

валидированным калькуляторам оценки риска (COMPERA, ESC/ERS 2015 и 2022, неинвазивная и инвазивная французские шкалы, REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2). В результате исследования отмечено, что шкалы COMPERA и калькуляторы REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 наилучшим образом описывали 60-месячную выживаемость пациентов с ЛАГ в зависимости от статуса исходного риска.

Также в данной работе впервые определены новые отрезные значения для ранее установленных предикторов прогноза для группы низкого риска (дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) $>458,0$ м, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ $>91,8$ мл/мин/1,73м² и уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) $<313,2$ пг/мл) и получены новые предикторы, отражающие низкий риск смертности пациентов с ЛАГ (показатели 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/см⁵, эластичность легочной артерии $>1,4$ мл/мм рт.ст.).

Впервые в ходе динамического наблюдения пациентов с ЛАГ, которым назначался селексипаг в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии, определены предикторы благоприятного ответа на терапию селексипагом (длительность периода времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага <0 месяцев, уровень NT-proBNP <300 пг/мл, площадь правого предсердия <18 см², 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), охарактеризованы особенности эффективности и

переносимости терапии селексипагом в зависимости от этиологии ЛАГ и используемой схемы ЛАГ-специфической терапии.

Соответствие диссертации заявленной специальности

Научные положения, цель и задачи, полученные результаты и выводы в полном объеме соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20 – Кардиология.

Полнота изложения основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях

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 работы

Диссертационная работа Резухиной Елизаветы Алексеевны соответствует установленной структуре научного исследования и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации». Текст отличается логичностью изложения и последовательностью в раскрытии темы.

Диссертация составлена по классическому принципу, изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы», описания собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка из 142 источников. Работа содержит 31 таблицу, 31 рисунок и иллюстрирована 1 клиническим примером.

Во введении автор приводит обоснование выбора темы, описывает ее научную новизну и прикладную значимость, формулирует цель и задачи

исследования, определяет положения, выносимые на защиту и приводит сведения об апробации результатов.

Глава 1 «Обзор литературы» содержит систематический анализ публикаций по проблеме легочной артериальной гипертензии, что позволяет последовательно изложить современное состояние вопроса и осветить актуальные подходы к стратификации риска пациентов с ЛАГ и выбору ЛАГ-специфической терапии.

Глава 2 «Материалы и методы» характеризует дизайн обоих этапов исследования, критерии включения и невключения, использованные лабораторные и инструментальные методики, выбранные статистические процедуры.

Глава 3 «Результаты» состоит из 4 основных подглав, в которых представлены результаты собственных исследований. Результаты работы представлены логично и подробно, иллюстрированы наглядными материалами, сопровождаются достаточной аргументацией, статистический анализ полученных данных выполнен корректно и проиллюстрирован в удобной форме в виде таблиц и рисунков.

Глава 4 «Обсуждение» содержит всесторонний анализ полученных данных с их обоснованным сопоставлением с отечественными и зарубежными исследованиями.

Сформулированные выводы и практические рекомендации характеризуются четкой структурой, убедительным научным обоснованием и полным соответствием поставленной цели и задачам, рекомендации обладают высокой практической значимостью и могут быть внедрены в повседневную клиническую практику.

Диссертация легко читается, текст достаточно хорошо выверен, но содержит некоторое количество стилистических погрешностей и опечаток.

Автореферат диссертационной работы подготовлен на высоком уровне, точно и емко отражает основное содержание диссертации, ее ключевые результаты и положения, выносимые на защиту. Структура и содержание

автореферата позволяют составить исчерпывающее представление о проделанной научной работе и ее значимости.

Замечания и вопросы

1. В тексте диссертационной работы много сокращений, что усложняет чтение диссертации.
2. Каковы перспективы использования новых предикторов неблагоприятного прогноза в клинической практике?
3. Почему в группе пациентов с ассоциированной ЛАГ снижение величины давления в легочной артерии было выражено лучше по сравнению с группой идиопатической легочной гипертензии?

Оценивая в целом диссертационную работу Резухиной Елизаветы Алексеевны, следует отметить большой объем проведенных исследований, актуальность и научную новизну, а также несомненную значимость работы как для фундаментальной науки, так и для клинической практики. Имеющиеся незначительные недочеты не снижают общей научной и практической ценности диссертационной работы.

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 изучены особенности 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.

По актуальности темы исследования, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности и научной новизне диссертация 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), предъявляемыми к кандидатским диссертациям, а ее автор, Резухина Е.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий кардиохирургическим отделением № 7 (ОЛГ)

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,

доктор медицинских наук



Черногриов Игорь Евгеньевич

Подпись д.м.н. Черногриова И.Е. заверяю

И.о. начальника отдела кадров

12.08.2026 года



Хамзина Елена Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)

119049, Москва, Ленинский пр-кт, 8

Телефон: +7 (495) 268-03-28

e-mail: 205_kabinet@bakulev.ru