

«УТВЕРЖДАЮ»



Начальник ФГБУ «Главный военный клинический
госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства обороны Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
Член-корреспондент РАН

Крюков Евгений Владимирович

«25» октябрь 2019 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Пронина Андрея Геннадьевича «Дифференцированный подход к лечению больных тромбоэмболией легочной артерии», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Ежегодно от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) погибает 0,1% населения земного шара. Из них до 70% это пациенты с массивным объемом окклюзий легочных артерий, у которых смерть, как правило, наступает в течение нескольких часов от момента появления первых симптомов заболевания. Своевременное проведение необходимого терапевтического вмешательства позволяет снизить вероятность летального исхода у этих больных на 60-70%. Кроме того поздняя диагностика и соответственно позднее начало лечения даже при использовании оптимальной лечебной программы приводит у 9-15% больных с массивной ТЭЛА к развитию хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. Она быстро способствует формированию симптомной сердечной недостаточности, ухудшает качество жизни и инвалидизирует больных. Поэтому своевременность диагностики,

правильный выбор лечения при тромбоэмболии легочной артерии по-прежнему являются важнейшими проблемами современной медицины. Эти обстоятельства определяют актуальность исследования автора.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании на большом клиническом материале проведен углубленный сравнительный анализ клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных различий между пациентами с высоким, умеренно-высоким, умеренно-низким, низким риском ранней смерти от ТЭЛА по критериям Европейского общества кардиологов 2014г. Диссертант впервые доказал, что в тех случаях когда лечение заболевания начинается на третьи сутки и позднее после его дебюта, то при расчете рисков ТЭЛА-ассоциированной смерти, больные с высоким, умеренно-высоким и умеренно-низким рисками практически идентичны между собой. Достоверность отличий снижается, в том числе по распространенности проксимальной тромботической окклюзии по результатам КТ-ангиопульмонографии, клинической симптоматике, частоте встречаемости ЭхоКГ и ЭКГ критериев заболевания. Следствием этого является снижение объективности определения рисков неблагоприятного исхода заболевания и существенно затрудняет выбор оптимальной терапевтической стратегии. Это в свою очередь сказывается на исходах ТЭЛА.

В результате сравнительного анализа автор убедительно показал взаимозависимость клинических, инструментальных и ангиографических данных. Исследователю удалось впервые продемонстрировать клинико-инструментальную сопоставимость симптомов внутрисосудистой обструкции ветвей легочной артерии при проксимальном и сегментарном (дистальном) её поражении. Диссертант доказал необходимость учета суммарного отсутствия кровоснабжения в сегментарных артериях. Им определен суммарный дефицит дистального кровотока характерный для массивной ТЭЛА, который составляет

10 и более сегментарных артерий, что сопоставимо с окклюзией одной из главных легочных артерий.

На основании тщательного сопоставления клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований, автором определены объективные критерии, характеризующие тяжесть обструкции сегментарного легочного сосудистого русла, учет которых позволил расширить показания к тромболитической терапии в группах больных умеренно-высокого и умеренно-низкого риска, сократить вероятность развития постэмболической легочной гипертензии в 2,9 раза. В итоге диссертант разработал и апробировал алгоритм, который с высокой степенью вероятности прогнозирует риск ранней смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и позволяет выбрать оптимальную тактику лечения ТЭЛА в исследуемой когорте больных.

Практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования позволили расширить современные знания о частоте, особенностях проявлений различных вариантов течения лёгочной эмболии. Определена корреляционная зависимость клинических симптомов, ЭКГ и ЭхоКГ критериев и динамики признаков острой перегрузки правых отделов сердца в зависимости от локализации и объёма поражения легочного русла у больных ТЭЛА.

С помощью тщательно проведенного анализа автору удалось выделить наиболее чувствительные для массивной ТЭЛА клинические симптомы, лабораторные и инструментальные изменения: гипотония с уровнем артериального давления менее 90/60 мм рт. ст.; размер правого желудочка больше, чем левого; парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; дилатации правого желудочка более 3 см.; повышение давления в легочной артерии более 50 мм рт. ст.; гипокинезия правого желудочка, расширение нижней полой вены более 20 мм по ЭхоКГ; глубокие S_1Q_{III} на ЭКГ; повышенные значения тропонина и NT-проBNP, но не более 3000 пмоль/мл для последнего, синкопальные состояния; тахикардия с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в мин., гипоксемия с сатурацией артериальной

крови менее 90%, набухание вен шеи, акцент 2 тона над легочной артерией; отсутствие кровоснабжения в 10 и более сегментарных артериях на КТ-ангиопульмографии. Обоснована необходимость их учета при создании модели определения оптимального объема терапии больных с ТЭЛА, которую предложил автор. Диссертанту удалось доказать преимущества используемой им методики. Существенным является универсальность предлагаемой шкалы, так как она может использоваться у больных любого профиля, что имеет большое прикладное значение в реальной клинической практике.

Обоснованность и достоверность положений исследования

Автором с 2005г. по 2017г. обследован 371 больной с ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил $56,3 \pm 16,1$ лет. Мужчин было 195, женщин – 176 человек. Всем больным наряду с обычными исследованиями, выполнены современные высокоинформативные методы обследования, такие как исследования уровней Д-димера, NT-proBNP, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей, КТ-ангиопульмография. В зависимости от задач исследования больные делились на группы, которые были сопоставимы по своим демографическим показателям, срокам начала лечения от первых симптомов ТЭЛА, объему поражения легочного русла, сопутствующим заболеваниям, длительности проводимой терапии. Полученные данные сравнивали между основными и контрольными группами больных по 245 параметрам с учётом их репрезентативности. При помощи методов описательной статистики и многофакторного регрессионного анализа выделены наиболее значимые показатели, подтверждающие массивность ТЭЛА. Далее с помощью метода отношения шансов были выделены и оценены наиболее значимые признаки ТЭЛА, которые объединены в шкалу определения оптимального объема терапии пациентов с ТЭЛА.

Ценность предлагаемой модели подтверждена путем сопоставления диагностических параметров и результатов лечения с общепринятой стратификацией риска ранней смерти по критериям Европейского общества кардиологов 2014г.

Таким образом, большое количество наблюдаемых пациентов, структура исследования, современные методы обследования и статистического анализа соответствуют цели и задачам, поставленным в диссертации. Все положения диссертации хорошо аргументированы, непосредственно вытекают из полученных данных, поэтому обоснованность и достоверность результатов исследования не вызывает сомнений.

Структура диссертации.

Диссертация изложена на 274 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержит 5 клинических примеров, 65 таблиц и 48 рисунков.

Во введении освещена актуальность проблемы определения оптимальной тактики лечения и улучшения его исходов у пациентов с ТЭЛА, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная и практическая значимость работы, сформулированы положения выносимые на защиту.

В первой главе (обзор литературы) диссертантом проанализированы современные взгляды на частоту, причины, патогенез развития ТЭЛА. Представлены данные эффективности современных подходов к определению тактики ведения пациентов с ТЭЛА и их ограничения.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы, дизайн исследования, характеристики обследованных больных. Оценка статистической разницы полученных результатов выполнена с использованием критерия Стьюдента. Для сравнения непараметрических данных использовались критерии Манна-Уитни. По отдельным, наиболее значимым параметрам проводилась оценка корреляционной зависимости по Пирсену и Спирмену и логистический регрессионный анализ, а так же анализ выживаемости (по методу Каплан-Мейера).

В третьей главе на собственном материале убедительно продемонстрированы ограничения использования в клинической практике критериев Европейского общества кардиологов 2014г. Автором подтверждено, что применение этих критериев максимально эффективно у пациентов с

высоким и низким риском ТЭЛА-ассоциированной смерти. Для больных с умеренно-высоким и умеренно-низким риском ранней смерти данный метод малоспецифичен в связи с тем, что такие симптомы как наличие шока, повышенные значения уровня тропонина и мозгового натрийуретического пептида имеют место у пациентов в первые сутки от развития заболевания и достаточно быстро могут нормализоваться, что ограничивает их использование у пациентов госпитализированных на вторые сутки и в более поздние сроки от начала развития болезни. Это приводит к заниженной оценке риска смерти у этой категории больных, а, следовательно, может обуславливать выбор не оптимальной тактики ведения таких пациентов.

Четвертая глава посвящена установлению нового подхода к определению объема поражения тромбоэмболами легочных артерий. Доказано, что использование метода подсчета суммарного отсутствия кровотока в сегментарных артериях более логично и эффективно, чем оценка уровня проксимальной окклюзии. Установлено, что для массивной ТЭЛА характерно суммарное отсутствие кровотока в 10 и более сегментарных артериях. Определена взаимосвязь клинических, лабораторных и инструментальных параметров ТЭЛА с объемом поражения легочного русла.

В пятой главе с помощью математического анализа в исследуемой группе пациентов, автор выделил наиболее характерные клинические, лабораторные и инструментальные признаки для развития гемодинамически значимой ТЭЛА. Сгруппировав их в балльную шкалу, автор предложил оригинальную модель прогнозирования риска и определения объема необходимой терапии у больных с ТЭЛА.

В шестой главе показано, что предлагаемая диссертантом шкала имеет некоторое сходство с критериями Европейского общества кардиологов 2014г. для оценки риска ранней смерти от ТЭЛА. У больных с нестабильной гемодинамикой оба варианта избрания тактики лечения подразумевают проведение тромболитической терапии. У больных же с низким риском смерти, и у пациентов с немассивной ТЭЛА при отсутствии признаков острой

перегрузки правого желудочка показана терапия антикоагулянтными препаратами. Основные отличия были в тактике ведения пациентов с умеренно-высоким и умеренно-низким риском ранней смерти от ТЭЛА. Различия обусловлены тем, что в предлагаемой автором шкале учитывается время сохранения у пациента таких симптомов как наличие феномена S_1Q_{III} на ЭКГ, повышенных значений тропонина I и NT-proBNP, что свидетельствует о том, что прошло от одного до пяти дней от развития заболевания. Предлагаемая шкала уточняет и стратифицирует параметры ЭхоКГ, на основании которых, в том числе, определяется тактика ведения пациентов.

В седьмой главе проведена оценка эффективности лечения больных ТЭЛА с применением различных антикоагулянтов. Доказано, что по динамике реканализации сосудов малого круга кровообращения на фоне как тромболитической, так и антикоагулянтной терапии, во всех группах сравнения установлена высокая корреляционная зависимость уменьшения объема тромботических масс в легочном русле от сроков начала антикоагулянтной терапии. Так, начало лечения наиболее эффективно в 1–3 дня от развития симптомов заболевания. Проведение тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА в эти сроки сопряжено со значительным снижением выраженности признаков перегрузки правых отделов. Применение антикоагулянтной терапии, в отличие от тромболитической терапии, сопровождается медленной регрессией признаков перегрузки правых отделов сердца. Это говорит о том, что у этих пациентов необходим динамический контроль ЭхоКГ, так как у них высока вероятность развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. Преимуществом антикоагулянтной терапии перед тромболитической является статистически значимая меньшая вероятность развития больших и малых кровотечений.

В заключении диссертации автором подведены итоги диссертационной работы. В ней ему удалось решить поставленные в исследовании задачи и достичь цели исследования.

В списке литературы содержится 316 источников, из них 195 работ отечественных авторов и 121 зарубежных авторов. По материалам диссертации опубликовано 36 печатных работ, 15 из них в изданиях, рекомендованных ВАК.

Соответствие содержания автореферата положениям диссертации

Автореферат составлен правильно, полностью отражает содержание исследования, полученные достоверные результаты работы, соответствует основным положениям, выводам и практическим рекомендациям диссертации.

Рекомендации по использованию полученных результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику отделений реанимации и интенсивной терапии, кардиологических, терапевтических, неврологических, хирургических, травматологических отделений и использоваться в учебно-образовательном процессе. Применение разработанных подходов позволит улучшить диагностику и исходы лечения легочной эмболии.

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет. Диссертация написана хорошим литературным языком, имеется небольшое количество орфографических и стилистических неточностей, которые не снижают ценности исследования.

Заключение

Диссертационная работа Андрея Геннадьевича Пронина «Дифференцированный подход к лечению больных тромбоэмболией легочной артерии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема – улучшения исходов лечения больных с тромбоэмболией легочной артерии, имеющая важное значение в области здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке

присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в редакции Постановления №1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Пронин Андрей Геннадьевич достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании ученого совета ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ 25 октября 2019 г., протокол № 8

Главный терапевт ФГБУ

«Главного военного клинического госпиталя

имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны

Российской Федерации доктор медицинских наук

 Чернов Сергей Александрович

Подпись доктора медицинских наук Чернова Сергея Александровича
«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров ФГБУ

«Главного военного клинического госпиталя

имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны

Российской Федерации



 Гольдшмидт Феликс Яковлевич

Адрес: 105094 г. Москва, ул. Госпитальная площадь, дом 3.

Тел. + 7 (499) 263 53 00, +7 (499) 2632929

Адрес электронной почты: gvkg@mil.ru