

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента

доктора медицинских наук Моисеевой Ольги Михайловны  
на диссертационную работу Юдкиной Натальи Николаевны  
«Клинические особенности легочной артериальной гипертензии,  
ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского  
регистра», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук на диссертационном совете  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»  
(ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой ) по специальностям  
ревматология - 14.01.22, кардиология - 14.01.05

### **Актуальность темы диссертации**

В структуре легочной артериальной гипертензии важное место занимают системные заболевания соединительной ткани и, прежде всего, системная склеродермия. Наличие легочной артериальной гипертензии у больных с системной склеродермией значительно утяжеляет течение основного заболевания и служит причиной быстрого наступления летального исхода. По данным ранее опубликованных исследований показатели выживаемости пациентов легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, значительно хуже, чем у больных с идиопатической легочной гипертензией, даже на фоне применения современной таргетной терапии. Во многом это обусловлено поздней диагностикой и, соответственно, поздним назначением специфической терапии больным системной склеродермией. Поэтому раннее выявление этого варианта легочной артериальной гипертензии имеет важное медико-социальное значение. На сегодняшний день обследование больных с системной склеродермией регламентируется рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015г. Однако диагностика такого грозного осложнения системной склеродермии, как легочная гипертензия, по-прежнему вызывает трудности в ежедневной клинической практике врача-ревматолога. Кроме того, существование

маломанифестных форм системной склеродермии приводит к поздней диагностике ревматологической патологии. Поэтому пациенты с легочной гипертензией в основном обращаются к кардиологам уже на стадии развития правожелудочковой сердечной недостаточности.

В связи с этим проведение исследования, направленного на выявление специфических признаков, характерных для легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, имеет не только практическое значение, но несомненную научную новизну, так как позволяет получить новые данные об особенностях клинических проявлений, информативности диагностических тестов и течения заболевания.

Применяемые в настоящее время алгоритмы ранней диагностики легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, с использованием инструментальных и лабораторных методов, к сожалению, не получили широкого распространения среди отечественных ревматологов и кардиологов, что дополнительно подчеркивает актуальность поиска простых клинических «стигм» для реальной клинической практики.

Таким образом, диссертационное исследование, которое ставит своей целью выявить особенности клинических проявлений, течения и исходов легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, на основе данных Российского регистра легочных гипертензий, имеет несомненную актуальность.

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

Достоверность, полученных в работе результатов, базируются на обследовании достаточного количества больных с идиопатической легочной гипертензией (n=52) и системной склеродермией, имеющих легочную артериальную гипертензию (n=51). В качестве контрольной группы обследованы 65 пациентов с системной склеродермией, не имеющих

легочной гипертензии, и 7 пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с другими системными заболеваниями соединительной ткани. Обследование выполнено в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (2015) с использованием современных методов исследования, включающих возможности эхокардиографии, катетеризации правых камер сердца, мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, спирографии с оценкой диффузионной способности легких и лабораторных тестов, в.т.ч. иммунологических. Полученный материал обработан с применением современных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

**Научная новизна полученных результатов, их ценность  
для науки и практики**

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что автор на основании анализа данных Российского регистра легочных гипертензий провел сравнительное исследование клинической картины, течения и исходов двух подтипов легочной артериальной гипертензии: ассоциированной с системной склеродермией и идиопатической легочной артериальной гипертензии, а также выявил клинические, инструментальные и лабораторные признаки, характерные для легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией. Автором на основании анализа Российского регистра легочных гипертензий представлены новые данные о сравнительной выживаемости больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией и легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. Отдельно проведена оценка клинических проявлений легочной артериальной гипертензии у больных без типичного склеродермического поражения кожи.

Разработанный автором алгоритм будет способствовать ранней диагностике легочной артериальной гипертензии у больных с системной склеродермией, что обеспечит своевременность назначения таргетной терапии и улучшит прогноз этой категории больных. Благодаря выявлению устойчивой ассоциации антицентромерных аутоантител с развитием легочной артериальной гипертензией, автор предлагает рекомендовать определение этого класса аутоантител для диагностики системной склеродермии, в том числе и у пациентов без классических кожных проявлений. По мнению автора валидация новых классификационных критериев системной склеродермии будет способствовать широкому их внедрению в повседневную практическую деятельность врачей-кардиологов и врачей других терапевтических специальностей, что имеет несомненную практическую значимость.

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

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 17 отечественных и 145 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 41 таблицей, 14 рисунками и 4 клиническими примерами.

**Во введении** автором обоснована актуальность изучаемой проблемы легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы, внедрение результатов работы и личный вклад автора.

**В первой главе «Обзор литературы»** представлены литературные данные об особенностях легочной гипертензии у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, значении регистров легочных гипертензий для анализа клинических, гемодинамических и лабораторных показателей, а также выживаемости пациентов. Используемые литературные источники имеют непосредственное отношение к целям, задачам и предмету исследования, освещают как теоретические, так и узкие, зачастую дискуссионные, вопросы диагностики и лечения легочной гипертензии, что свидетельствует о знании автором изучаемой проблемы.

**Вторая глава «Материалы и методы исследования»** посвящена методической части. В главе представлена клиническая характеристика групп, включенных в исследование, приведены сведения об используемых методах исследований, отвечающих современным требованиям диагностики легочной гипертензии и системных заболеваний соединительной ткани.

**В главе «Собственные результаты»** представлены ответы на поставленные задачи. Автором описаны особенности клинических вариантов системной склеродермии, при которых доминируют либо признаки, характерные для ревматологической патологии, либо проявления легочной артериальной гипертензии. Предложена прогностическая модель для выделения пациентов группы риска развития легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии с целью их ранней диагностики и рациональной маршрутизации. Обосновано применение современных диагностических критериев системной склеродермии как ревматологами, так и кардиологами в качестве дифференциально-диагностического алгоритма. Автором проанализированы иммунологические особенности системной склеродермии, ассоциированной с легочной артериальной гипертензией, что подтверждает правомерность существования особого склеродермического фенотипа, для которого характерно повышение уровня антицентромерных аутоантител и низкий уровень аутоантител к топоизомеразе-I.

**Глава «Обсуждение»** представляет собой исчерпывающий анализ полученных данных в сравнении с имеющимися литературными источниками, в которой обобщены результаты собственных исследований.

Выводы вытекают из полученных данных, полностью соответствуют задачам и в достаточной степени аргументированы. Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует материалам диссертации. Диссертация написана хорошим литературным языком и в целом производит благоприятное впечатление.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Основные результаты диссертации представлены в материалах российских научных конференций, съездов и конгрессов. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 оригинальных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Полученные результаты внедрены в научную и практическую работу ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Оценивая работу в целом необходимо отметить ее целостность и последовательность изложения, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и практическую ценность.

При общей положительной оценке работы Н.Н. Юдкиной в качестве замечания следует отметить нецелесообразность представления данных о большей частоте встречаемости тех или клинических проявлений в цифровом изображении с трем знаком после запятой.

В ходе изучения диссертационной работы Н.Н. Юдкиной возник ряд вопросов:

1. В Вашей работе отмечено, что возраст старше 45 лет увеличивает вероятность легочной артериальной гипертензии, ассоциированной со склеродермией. Хотя в большинстве национальных и международных регистров легочной артериальной гипертензии пациенты с системной склеродермией всегда были значительно старше. Проводили ли Вы анализ полученных данных с поправкой на возраст?
2. В связи с выявлением устойчивой ассоциации антицентромерных аутоантител с развитием легочной артериальной гипертензией Вы предлагаете определять этот класс аутоантител для диагностики системной склеродермии. Не рациональнее ли в качестве скринингового метода, который можно рекомендовать врачам-кардиологом и врачам других терапевтических специальностей для исключения ревматологической природы легочной гипертензии, проводить оценку антинуклеарного фактора?
3. В практических рекомендациях Вы делаете акцент на необходимость всем пациентам старше 45 лет, имеющим легочную артериальную гипертензию, оценивать диффузионную способность легких и уровень мочевины. Насколько специфичными для системной склеродермии являются вышеперечисленные показатели?

### **Заключение**

Диссертация Юдкиной Натальи Николаевны «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям ревматология - 14.01.22, кардиология - 14.01.05, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Мартынюк Т.В. и кандидата медицинских наук Волкова А.В., является

законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение ряда важных научно-практических задач, имеющее значение для развития ревматологии и кардиологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты, а также свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

По актуальности, объему проведенных исследований, а также научной и практической значимости полученных результатов диссертация Юдкиной Натальи Николаевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции постановления правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям ревматология - 14.01.22 и кардиология - 14.01.05

Официальный оппонент  
Главный научный сотрудник,  
Директор Института сердца и сосудов  
ФГБУ «НМИЦ им. В.И. Алмазова»  
Минздрава России  
д.м.н. (14.01.05 – кардиология)

О.М. Моисеева

Подпись О.М. Моисеевой заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В.И. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2  
Телефон: +7 (812) 702-3730; +7 (812) 702-3700  
e-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)  
Web-сайт организации: [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)

04 СЕН 2018