

УТВЕРЖДАЮ
Директор НИИ клинической
кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РНИК» МЗРО
академик РАН, д.м.н., профессор
Чазова И.Е.
15 февраля 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Рипп Татьяны Михайловны на тему «Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе самого распространенного из них – артериальной гипертензии, прогноз при данной патологии остаётся серьёзным и риски развития осложнений данного заболевания по-прежнему высоки. Отчасти это определяется тем, что целевые значения АД достигаются лишь у трети больных, а многие вопросы, касающиеся формирования органических и сосудистых поражений, остаются до конца неизученными. Поэтому пристальный интерес вызывают работы по ранней диагностике и своевременной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что численность хронических цереброваскулярных заболеваний, связанных с АГ, не снижается. Это требует пристального внимания к изучению компенсаторных реакций артерий головного мозга (ГМ) - цереброваскулярной реактивности (ЦВР), как одного из ключевых механизмов регуляции кровотока ГМ, у здоровых лиц. Необходимо также изучение комплекса нарушений реактивности артерий в различных группах с АГ: при доклинических проявлениях ЦВЗ у пациентов в молодом возрасте, при непродолжительной АГ (менее 5 лет) и в группах высокого риска

осложнений (у пациентов с длительным стажем заболевания, с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и при резистентной АГ), определение типов нарушений и динамики их развития. Крайне мало работ по объективной количественной оценке ЦВР, особенно с использованием безопасных, неинвазивных методик, охватывающих весь сложный механизм регуляции реактивности артерий с использованием физиологических тестов. До сих пор отсутствовали устройства, позволяющие с высокой точностью создавать физиологические нагрузочные тесты для кровотока ГМ, особенно в щадящем режиме, что особенно актуально для больных АГ. До настоящего времени не было комплексного объективного подхода, который бы дал единое представление о состоянии ЦВР, характеризуя резервные и ауторегуляторные возможности кровотока в количественном выражении. Не было данных о комплексном состоянии ЦВР у пациентов с АГ и при сочетании заболевания с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений; опубликованы лишь отдельные работы по оценке вероятности сохранения и восстановления потенциала артерий, крайне мало исследований влияния ренальной денервации на реактивность периферических артерий, отсутствуют работы о реактивности мозговых артерий.

Другим актуальным аспектом оценки состояния ауторегуляции артерий является возможность использования полученных результатов для выбора наиболее подходящего и перспективного сосуда для будущего шунта при ангиопластике и стентировании коронарных артерий. Малоизученной остается оценка полезности метода ренальной денервации в лечении резистентной АГ. Данные исследований последних лет доказали факт безопасности метода, но вопросы снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и возможности органопротекции после процедуры остаются неизвестными, что определяет задачи современных исследований – поиск предикторов эффективности и рационального отбора пациентов для ренальной денервации. Таким образом, поставленная цель по изучению патофизиологических и диагностических аспектов и динамики изменений

реактивности артерий у пациентов с артериальной гипертензией, определению предикторов эффективности, органопротективных и репаративных эффектов симпатической денервации почек является актуальной и обоснованной.

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательских работ в НИИ Кардиологии в г. Томске, в настоящее время Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Автором диссертации впервые изучены несколько патофизиологических аспектов: в комплексе изучены резерв и ауторегуляция мозгового кровотока, как 2 составляющие физиологического процесса в артериях мозга, с описанием возрастных и гендерных особенностей с использованием разработанного с участием автора оригинального прибора; изучены особенности всех фаз ЦВР при различных формах АГ и при сочетании с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Разработана новая универсальная система расчетов ЦВР, применимая для любого сосуда мозга, предложены новые коэффициенты для оценки скорости изменения реакция в фазы резерва и восстановления и патофизиологически обоснованный нормализованный к АД ответ резерва (НОР), который позволяет учитывать реакцию системного кровотока на пике тестовой нагрузки. Впервые оценены эффекты медикаментозного лечения и влияние ренальной денервации на процессы васкулярной реактивности при АГ. Подробно изучено, в том числе в отдаленном периоде, влияние ренальной денервации на структурно-функциональные изменения ГМ, сердца, почек и реактивность сосудов.

пациентов и 54 здоровых добровольцев (ЗД) - группа контроля) с использованием самых современных методов исследования (транскраниальной УЗ доплерографии, сомнографии, нефросцинти- и ангио-графии и пр.), соответствием дизайна поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа, применение методов корректно и доказывает достоверность положений и выводов работы.

Основные положения работы были представлены и обсуждались на 59 Российских и международных конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 228 научных работ, из них 29 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России и ведущих зарубежных журналах, 1 глава в монографии, 8 патентов РФ и 191 тезисов и статей в материалах конгрессов, съездов и конференций.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Несмотря на значительные достижения в лечении и диагностике артериальной гипертензии, прогноз при АГ остаётся серьёзным, патофизиология процессов нарушения и восстановления сосудистого резерва и ауторегуляции, прогрессирования самой гипертензии, формирования ее резистентности во многих аспектах остаётся еще не известной. Многочисленные исследования и достижения в гипертензиологии не решили проблемы большого числа сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому результаты диссертационной работы Т.М. Рипп существенно дополняют знания в этой области. В работе впервые всесторонне изучены ультразвуковые аспекты функционального резерва и ауторегуляции мозгового и периферического кровотока в норме и при АГ, в том числе с

различными факторами риска, при разной продолжительности заболевания и в различных группах с использованием разработанных автором устройства, методов исследования, систем расчета коэффициентов и индексов для силы, скорости и восстановления реакций артерий. Автором была разработана новая классификация ЦВР. Изучено влияние современного метода лечения: ренальной денервации на состояние цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий у пациентов с АГ, а также органопротективные и репаративные эффекты эндоваскулярной радиочастотной денервации почек. Поэтому работа, несомненно, имеет большое практическое значение, так как разработаны и предложены к применению: новый прибор для ингаляционных нагрузочных тестов с использованием естественных раздражителей, позволяющий оптимизировать технику проведения и увеличивающий доступность, воспроизводимость, информативность исследования кровотока; целостный комплекс оценки васкулярной реактивности с использованием новых коэффициентов и индексов с учетом возраста и пола пациентов; методика, алгоритм и протокол оценки реактивности артерий, новая классификация нарушений цереброваскулярного резерва и ауторегуляции с АГ; способ оценки и критерии состоятельности кондуита при аортокоронарном шунтировании; предикторы эффективности ренальной денервации и способ отбора пациентов с АГ для прогноза эффективности процедуры.

Общая оценка диссертации

Диссертация построена по классическому принципу, изложена на 342 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав описания результатов собственного исследования и их обсуждения и заключений, выводов и практических рекомендаций. Работа хорошо иллюстрирована 35 рисунками и графиками, содержит 62 таблицы и 5 приложений. Список литературы включает 76 работ отечественных и 314 иностранных авторов. Во введении исчерпывающе отражена актуальность изучаемого вопроса,

представлены цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна, практическое значение исследования, положения, выносимые на защиту.

Цель диссертационной работы – изучить патофизиологические, диагностические аспекты и динамику изменений реактивности артерий у пациентов с артериальной гипертензией, предикторы эффективности, органопротективные и репаративные эффекты симпатической денервации почек, полностью достигнута.

Задачи исследования сформулированы корректно и соответствуют поставленной цели.

В обзоре литературы автором подробно проанализированы опубликованные в последнее время результаты научных исследований, касающихся современных представлений о патогенезе, диагностике и подходах к лечению васкулярной (артериальной) реактивности, а также методов ее исследования, способов симпатической денервации почек и ее многих неизученных аспектов.

Вторая глава содержит описание материала и методов исследования. Дизайн исследования разработан в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрен Локальным Этическим комитетом НИИ кардиологии г.Томска. Для исследований использовались современные методы диагностики и лечения на оборудовании экспертного класса: транскраниальное дуплексное сканирование мозговых артерий, исследование цереброваскулярной реактивности, исследования экстракраниальных и периферических артерий, исследования тонической активности фрагментов лучевой артерии на этапе интраоперационного забора сосуда и оксида азота артериальной крови, коронарная ангиография, СКТ шунтография, полисомнография, магнитно-резонансная томография, рентгенконтрастная селективная ангиография коронарных и почечных артерий, радиочастотная денервация почек, динамическая радионуклидная реносцинтиграфия. Клиническая характеристика и тщательно разработанные критерии

включения и исключения объектов исследования позволяют легко соотносить объекты исследования, а представленные этапы дизайнов - понять этапы научной работы и методологические аспекты ее выполнения. Методы статистического анализа полученного материала с использованием параметрических и непараметрических методов современны и соответствуют поставленным задачам.

На первом этапе исследования проведен анализ анамнестических, объективных и клинико-лабораторных обследований здоровых добровольцев и пациентов с АГ.

Далее описаны этапы разработки комплексных методов оценки цереброваскулярной реактивности. Описано создание устройства (прибора) для оценки цереброваскулярной реактивности, соответствующего целому ряду задач: устройство создано компактным и удобным; обеспечивает точную подачу газов и газовых смесей и быстрое достижение заданной концентрации газов во вдыхаемой смеси; а также возможность последовательного проведения проб без смены дыхательного контура; соответствует требованиям ГОСТ и СанПиН. Приведены транскраниальные доплерографические характеристики кровотока в средней мозговой артерии при проведении физиологических нагрузочных тестов у 54 здоровых добровольцев, методологические аспекты нагрузочных тестов с нормативными показателями в различных возрастных группах, изучением гендерных различий. Определены рациональный оригинальный комплекс параметров реактивности, разделенных на резервные и ауторегуляторные показатели, критерии и диапазон нормальных значений цереброваскулярной реактивности. Созданы пошаговый алгоритм отбора для оценки цереброваскулярной реактивности и новая классификация ее нарушений у пациентов с АГ, где определены типы реакций МК на нагрузку: нормальный, сниженный и противоположно-направленный по типу ответной реакции; нормальный, замедленный или ускоренный по скорости реакции, а также в период восстановления (ауторегуляторная фаза). Затем изучены

патофизиологические закономерности формирования нарушений васкулярной реактивности в зависимости от продолжительности заболевания и его формы (резистентная АГ, АГ+ синдром обструктивного апноэ/гипопное), уровней и суточного профиля АД и, что особенно ценно, при сочетании с наиболее распространенными факторами риска (курение, избыточный вес, гендерные различия). Проведено сравнительное исследование влияния 3-х различных блокаторов рецепторов ангиотензина II и процедуры ренальной денервации на состояние васкулярной реактивности у пациентов с АГ. Затем изучены органопротективные эффекты и предикторы эффективности процедуры РЧД почек, в том числе влияние ренальной денервации почек на реактивность артерий и структурно-функциональные изменения мозга у пациентов. Оценены безопасность процедуры для мозгового кровотока и описаны ее органорепаративные эффекты.

Полученные данные позволили автору разработать патофизиологическую концепцию развития васкулярных нарушений у пациентов с АГ, определить пути их возможной коррекции и сделать выводы по целому ряду закономерностей развития заболевания.

В заключение диссертации автор обсуждает основные результаты, полученные в итоге проведенных исследований.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием типа учреждений, где их целесообразно внедрять

Комплексные новые методы оценки ЦВР, разработанное устройство, количественные характеристики васкулярной реактивности, новая классификация могут быть использованы для практического применения с различными целями: диспансеризации населения для выявления латентной цереброваскулярной недостаточности в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения; обследования пациентов с АГ для прогнозирования

вероятности развития осложнений, контроля безопасности и эффективности лечения; диагностики функциональных нарушений кровообращения головного мозга при различных формах энцефалопатий; выявления дистальных ангиоспазмов различного генеза и локализации; оценки опасности прогрессирования поражения головного мозга при нарушениях кровообращения, изучения и обоснования рациональных методов лечения нарушений ЦВР головного мозга; решения вопросов о показаниях к хирургическому лечению больных с ишемией головного мозга; оценки потенциальной эффективности применения гиперкапнических тренировок; определения функциональной доминантности полушарий головного мозга; изучения нейропсихических реакций головного мозга и возможностей их коррекции в условиях гиперкапнии и гипоксии для определения прогноза данных реакций в экстремальных условиях; изучения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы к изменению мозгового гомеостаза при одновременном использовании систем мониторингирования состояния пациента с комплексной оценкой жизненно важных рефлексов (моторно-висцеральных, нейрогуморальных, интероцептивных). Данные диссертационной работы с успехом могут использоваться для контроля качества и выбора индивидуальной тактики лечения в кардиологии и сосудистой хирургии, неврологии, нейрохирургии, анестезиологии, физиотерапии или курортологии. Оценка состояния реактивности лучевой артерии у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий может быть рекомендована в кардиохирургии для предоперационного прогнозирования состоятельности кондуита при аортокоронарном шунтировании. Предикторы эффективности ренальной денервации, которые были описаны в диссертации, а так же определение ряда органопротективных эффектов должны использоваться для дифференцированного подбора пациентов врачами общей практики и кардиологами для данного нового вида лечения гипертонии. Данные диссертации используются в практической работе врачей НИИ кардиологии Томского научного медицинского центра

РАН, а также в учебном и научном процессе на кафедре внутренних болезней №3 ФГБОУ Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России, в Региональном сосудистом центре Областного государственного автономного учреждения здравоохранения "Томская областная клиническая больница".

Созданные в процессе работы новые методологические подходы к прогнозированию и ранней диагностике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ позволяют эффективно выявлять и мониторировать их течение, обеспечивая выбор адекватных патогенетически обоснованных лечебных мероприятий.

Результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в работу и других клинических подразделений специализированных медицинских учреждений.

Личный вклад соискателя.

Автором лично созданы: устройство, авторские методы и классификация нарушений васкулярной реактивности. Автор непосредственно планировал дизайн исследования; проводил анализ литературы; обследовал здоровых добровольцев и пациентов; формировал базы данных, занимался их статистической обработкой, оформил научный материал в достаточное количество научных статей, главу в монографии, патенты Российской Федерации и технологии новых методов обследования и лечения; представил материалы на обсуждение на ведущих российских и зарубежных конгрессах по кардиологии, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям и ультразвуковой диагностике.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Рипп Татьяны Михайловны «Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности

коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной кардиологии.

В исследовании Рипп Татьяны Михайловны решены несколько важных современных научных проблем: описаны и изучены патофизиологические, диагностические аспекты и динамика изменений реактивности артерий у пациентов с артериальной гипертензией, сформирована гипотеза этапности возникновения васкулярной реактивности с использованием новых классификационных признаков нарушений реактивности артерий, найдены пути их лечения, определены предикторы эффективности, органопротективные и репаративные эффекты нового метода лечения (ренальной денервации) социально значимого заболевания – артериальной гипертензии, которые позволяют проводить дифференцированный отбор пациентов для повышения эффективности и снижения затрат на лечение.

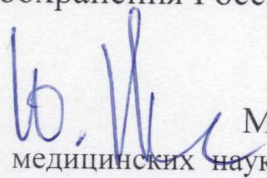
По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Рипп Татьяны Михайловны соответствует современным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. №748) ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, так как соответствует паспорту специальности, а именно пунктам: 3. Заболевания коронарных артерий сердца; 4. Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда; 5. Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертензия; 6. Атеросклероз; 13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией;

14. Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний и может быть рекомендована для публичной защиты по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), а ее автор – Рипп Татьяна Михайловна – заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв на диссертацию заслушан и обсуждён в Лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Научно-исследовательского Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Российского кардиологического научно-производственного комплекса» Министерства Здравоохранения Российской Федерации протокол № 2 от 15 февраля 2017 г.

Д.м.н.

Матчин Юрий Георгиевич - Доктор медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.13 - лучевая диагностики, лучевая терапия, руководитель Лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Научно-исследовательского Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.



Матчин Ю.Г.

Подпись д.м.н. Матчина Заверяю:
Ученый секретарь НИИ
клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ
Д.м.н.

Проваторов С.И.

г. Москва, 11552, ул. 3-я Черепковская 15а
8 (495) 4146031; www.cardioweb.ru
info@cardioweb.ru

