

ОТЗЫВ

**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 (медицинские науки)**

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Несмотря на успехи фундаментальной и клинической кардиологии, проблема своевременной диагностики, выбора наиболее эффективных и безопасных методов лечения и профилактики артериальной гипертензии (АГ) далека от разрешения. Прежде всего это связано с многогранностью различных звеньев патогенеза данного патологического состояния, системностью поражения и, соответственно, отсутствием универсальных подходов к оценке риска развития осложнений АГ. Кроме того, отсутствует удовлетворенность результатами лечения пациентов с АГ: до сих пор существуют низкая приверженность к медикаментозной терапии, отсутствие эффективного достижения целевых значений артериального давления (АД), обеспечение безопасного снижения АД с позиции регионального кровотока.

Данные факты определяют актуальность исследований, нацеленных на особенности формирования ранних органических нарушений, а также поиск предикторов эффективности и безопасности лечения АГ. Поражения головного мозга являются предиктором снижения качества и продолжительности жизни при АГ. Предметом пристального внимания при АГ является оценка риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Однако этому грозному осложнению предшествует каскад адаптивных и дезадаптивных механизмов регуляции кровотока в головном мозге. Поэтому изучение патофизиологических аспектов формирования нарушений компенсаторных реакций артерий головного мозга (ГМ) – цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у человека как одного из ключевых представляется весьма актуальной проблемой. До сих пор отсутствуют объективные и легко воспроизводимые методы оценки цереброваскулярной реактивности, позволяющие, с одной стороны, иметь информацию о сохранности компенсаторного потенциала артерий, с другой - использовать эти данные для подбора адекватных способов коррекции АГ.

Востребованной и мало изученной остается проблема рационального отбора группы пациентов с резистентной АГ для использования немедикаментозных методов лечения, прежде всего ренальной денервации. Эта проблема важна как с клинической, так и с экономической позиций, поскольку известно, что не все пациенты, подвергаемые данному виду лечения, являются «ответчиками».

Представленные факты определяют несомненную актуальность и своевременность настоящего исследования.

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательских работ отдела Артериальных гипертоний в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», «Научно-исследовательский институт кардиологии».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Автором диссертации впервые изучены патофизиологические аспекты нарушения мозгового кровотока в процессе развития АГ. Впервые выделены и изучены резерв и ауторегуляция мозгового кровотока в комплексе, описаны возрастные и гендерные особенности, изучены особенности всех фаз васкулярной реактивности при различных формах АГ и при сочетании с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью автором разработана полезная модель прибора; проведена его клиническая апробация; разработана новая количественная система расчетов васкулярной реактивности с использованием информативных коэффициентов для оценки различных фаз кровотока - резерва и ауторегуляции, предложен патофизиологически обоснованный для АГ коэффициент - нормализованный к АД ответ резерва - НОР, который позволяет учитывать реакцию системного кровотока на пике тестовой нагрузки. Впервые проведено сравнение эффектов современного медикаментозного лечения - блокаторов рецепторов АТ II.

В рамках проспективного двухлетнего наблюдения описаны эффекты ренальной денервации на органы-мишени. Оценены влияния ренальной денервации на цереброваскулярную реактивность и периферическую ауторегуляцию у пациентов с АГ. Впервые Рипп Т.М. обнаружено, что ренальная денервация сопровождается значимым снижением внутрипочечного периферического сопротивления сосудов, что в последующем было подтверждено и другими исследователями (F. Mahfoud и соавт., 2012). Автор доказал, что после процедуры происходят увеличение числа пациентов с улучшением объемного почечного кровотока и эвакуаторной функции за счет ренопаренхиматозного компонента и благоприятные изменения в регуляции мозгового кровотока. Впервые в мире были выявлены и предложены предикторы эффективности ренальной денервации. Все значимые разработки автора оформлены патентами РФ.

Научные положения диссертационной работы обосновывают целесообразность внедрения в практическое здравоохранение нового устройства (прибора) и оригинальных методик, позволяющих оптимизировать технику проведения и обеспечить повышение доступности, воспроизводимости, точности и информативности исследования мозгового кровотока. Выделение патофизиологически важных фаз резерва и ауторегуляции в сосудистой реактивности, разработка новых методов оценки, алгоритма отбора пациентов и

протоколов оценки ЦВР могут быть применены в различных специальностях лечебной, профилактической, спортивной и военной медицины. Разработка новой классификации нарушений реактивности кровотока позволит дифференцировать и детализировать нарушения мозговой реактивности. Способ оценки состоятельности кондуита у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий при АКШ поможет в выборе тактики кардиохирургического лечения. Предикторы эффективности ренальной денервации позволят прогнозировать результаты процедуры, тем самым повышая эффективность лечения АГ. Предложенные критерии отбора для диагностики и лечения – персонификация тактики ведения пациентов.

Выводы (17) и практические рекомендации конкретны, вытекают из поставленных задач и результатов исследования. Оригинальность разработок автора подтверждена 8-ю патентами РФ.

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений (скринировано 439 пациентов и 54 здоровых добровольцев (ЗД) - группа контроля) с использованием самых современных методов исследования (ультразвуковых исследований сосудов, сердца, почек; МРТ-томографии; сомно-, нефросцинти- и ангио-графии; современных методов контроля АД и др.), соответствием дизайна поставленным в работе целям и задачам. Представленные в диссертации научные положения и выводы являются обоснованными, что определяется достаточной выборкой пациентов, продуманным дизайном исследования, использованием разнообразных современных клиничко-инструментальных, лабораторных, статистических методов. Рекомендации, сформулированные в диссертации, логично вытекают из выводов.

Основные положения работы были представлены и обсуждены на 59 Российских и международных конгрессах. По теме диссертации опубликовано 228 работ, в том числе 29 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК и в ведущих зарубежных журналах, глава в монографии, 8 патентов РФ и 191 тезис и статей в материалах конгрессов, съездов и конференций.

Содержание автореферата и публикаций соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Рипп Т.М., имеют несомненную практическую значимость и могут быть широко использованы в клинической практике. Прежде всего, автором разработан и внедрен метод оценки цереброваскулярного резерва и ауторегуляторных реакций артерий головного мозга, обоснована система расчета коэффициентов и индексов. Данный метод апробирован

в разных группах пациентов с различными факторами риска, при разной продолжительности заболевания. Безусловно важным практическим выводом диссертации является разработанная автором рациональная классификация ЦВР.

Подтверждением практической ценности разработанных Рипп Т.М. подходов к оценке вазореактивности является положение о том, что представленные автором критерии цереброваскулярной реактивности и ауторегуляции периферических артерий могут быть использованы для оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов (блокаторов рецепторов ангиотензина II) и ренальной денервации. Детальное изучение органопротективных эффектов ренальной денервации позволило автору сделать важный вывод о благоприятных влияниях этого метода лечения на структурно-функциональные параметры головного мозга, сердца, почек, а также определить предикторы эффективности процедур.

Результаты диссертационной работы могут использоваться для контроля качества и подбора индивидуальной тактики лечения в кардиологии и сосудистой хирургии, ангионеврологии.

С позиции эффективного выбора сосудистого кондуита в кардиохирургии автором аргументированы подходы к оценке эндотелийзависимой вазодилатации лучевой артерии как к критерию склонности к спазму. Такой подход позволит минимизировать периоперационные осложнения при проведении коронарного шунтирования и выборе в качестве шунта лучевой артерии.

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.

В главе «Обзор литературы» приведены современные представления о патогенезе, диагностике и подходах к лечению васкулярной (артериальной) реактивности, а также методах ее исследования, способах симпатической денервации почек и ее многих не изученных аспектах.

В главе «Материал и методы исследования» приведена клинико-анамнестическая характеристика включенных в исследование пациентов, раскрыт дизайн исследования. Автором подробно описаны использованные клинические, инструментальные, лабораторные методы, подходы к статистической обработке

полученных результатов. Использованные методы корректно применены автором, являются современными и информативными.

Результаты исследования представлены в пяти главах. На первом этапе исследования проведен анализ анамнестических, объективных и клинко-лабораторных обследований здоровых добровольцев и пациентов с АГ. Подробно описаны этапы разработки комплексных методов оценки цереброваскулярной реактивности, обосновано создание устройства (прибора) для оценки цереброваскулярной реактивности. Проведены его клинические испытания на добровольцах согласно принципам надлежащей клинической практики. Определены характеристики мозгового кровотока при проведении нагрузочных тестов у здоровых добровольцев, методологические аспекты нагрузочных тестов с нормативными показателями в различных возрастных группах, изучены гендерные различия. Определен оригинальный комплекс параметров реактивности, с выделением фаз резерва и ауторегуляции, критериев. Созданы пошаговый алгоритм отбора для оценки ЦВР и новая классификация нарушений, где определены типы реакций МК на нагрузку.

В последующем автором представлены патофизиологические закономерности формирования нарушений васкулярной реактивности в зависимости от продолжительности заболевания и его формы, уровней и суточного профиля АД и при сочетании с наиболее распространенными факторами риска (курения, избыточного веса, гендерными различиями).

Далее проведено сравнительное исследование влияния трех различных блокаторов рецепторов ангиотензина II и процедуры ренальной денервации на состояние мозговой реактивности у пациентов с АГ. Затем изучены органопротективные эффекты и предикторы эффективности процедуры РЧД почек, в том числе влияние денервации почек на реактивность артерий и структурно-функциональные изменения мозга у пациентов. Оценены безопасность процедуры для мозгового кровотока и описаны ее дополнительные эффекты.

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

В заключении каждой главы диссертации автор обсуждает основные результаты с формированием обоснованных научных выводов и концепций и предлагает конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием типа учреждений, где их целесообразно внедрять.

Личный вклад соискателя

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 технологий новых методов обследования и лечения; представил свои данные на обсуждение на ведущих российских и зарубежных конгрессах по кардиологии, артериальной гипертонии, сердечно-сосудистым заболеваниям и ультразвуковой диагностике.

Автором лично созданы новая полезная модель прибора, новые методы и классификация нарушений васкулярной реактивности.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако важно мнение автора по нескольким вопросам:

1. В диссертационном исследовании в качестве медикаментозных средств оценены эффекты влияния на цереброваскулярную реактивность антагонистов ангиотензина II. Известны ли данные о потенциальных эффектах других классов препаратов – бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция?

2. Существуют ли данные о связи цереброваскулярной реактивности с показателями, характеризующими когнитивные функции пациента, а также о влиянии эффективной (по снижению АД) ренальной денервации на когнитивные функции пациента?

3. Насколько информативна и безопасна проба для оценки цереброваскулярной реактивности у пациентов с гемодинамически значимым поражением экстракраниальных сосудов?

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 решена важная научная проблема кардиологии, сформирована концепция оценки, клинической интерпретации с использованием новых классификационных признаков, маркеров нарушений артериальной реактивности; определены предикторы эффективности, органопротективные и репаративные эффекты нового метода лечения - ренальной денервации в лечении артериальной гипертонии.

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 наук, а ее автор – Рипп Татьяна Михайловна – заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний», д.м.н., проф.,
член-корреспондент РАН



Барбараш Ольга Леонидовна

Подпись член-корреспондента РАН О.Л.Барбараш : заверяю

Учёный секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»,
к.м.н.



Казачек Яна Владимировна

25.04.2017

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Телефон: +7 (3842) 64-33-08

Факс: +7 (3842) 64-34-10

E-mail: reception@kemcardio.ru, olb61@mail.ru