

## **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.**

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются лидирующей причиной заболеваемости и смертности, тогда как артериальная гипертензия вносит наиболее весомый вклад в уровень риска с популяции, в том числе и в России. Ситуация усугубляется тем, что целевые значения уровня АД достигается лишь у части пациентов, по данным разных стран от 20 до 70%. При этом, вопросы, касающиеся этапов формирования органных и сосудистых поражений остаются до конца не известными. Поэтому во всем научном сообществе пристальный интерес вызывают работы по ранней диагностике и разработке стратегий своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Ведется активный поиск новых методов лечения, в том числе немедикаментозных и поиск предикторов их эффективности. В структуре заболеваемости особое место занимают цереброваскулярные болезни: дисциркуляторные энцефалопатии, острые и хронические нарушения мозгового кровотока, основным поставщиком которых и является АГ. Поэтому изучение патофизиологических аспектов формирования нарушений компенсаторных реакций артерий головного мозга (ГМ) – цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у человека, как одного из ключевых механизмов регуляции кровотока головного мозга представляется весьма актуальной проблемой. Получение знания о сохранности или степени повреждения его компонентов: резерва и ауторегуляции очень важно для

определения тактики сохранения и снижения рисков прогрессирования нарушений мозгового и периферического кровотока. Исследование нарушений реактивности артерий в различных группах с АГ: при различной продолжительности заболевания или в группах высокого риска осложнений (например курильщики, пациенты с избыточной массой тела, с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна и с резистентной АГ), определение типов нарушений и динамики их развития, представляется важным, так как позволяют на ранних стадиях заболевания диагностировать патологию и разработать стратегию профилактики и лечения. К настоящему моменту очень мало исследований по объективной оценке ЦВР, и практически нет доступных и абсолютно безопасных без использования радиационного или рентгеновского излучения, без контрастных веществ, не инвазивных. Поэтому актуальны методы, позволяющие изучать сложный механизм регуляции реактивности артерий в комплексе реакций, при этом используя эволюционно-оправданные раздражители. До сих пор отсутствовали приборы, позволяющие с высокой точностью предъявлять физиологические (газовые) нагрузочные тесты для кровотока ГМ; и что особенно актуально для больных с АГ - в щадящем режиме. До настоящего времени не было разработано комплексного подхода, который бы дал единое представление о состоянии ЦВР, характеризуя как резервные так и ауторегуляторные возможности кровотока в количественном выражении. Не было данных о комплексном состоянии ЦВР у пациентов с АГ и при сочетании заболевания с различными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений; есть отдельные работы по оценке вероятности сохранения и восстановления резервной и ауторегуляторной функций сосудов и ограничено число исследований с малой численностью участников о влиянии ренальной денервации на реактивность периферических сосудов и нет данных для артерий головного мозга.

Для практического применения актуальным аспектом оценки реактивности артерий является выбор наиболее подходящего и

перспективного сосуда для коронарного шунтирования.

Безусловно, востребованной и мало изученной остается оценка полезности метода ренальной денервации в лечении резистентной АГ для определения перспективы широкого внедрения метода. Исследования последних лет доказали безопасность данного метода, но возможности отдаленного эффекта и органопротекции после процедуры остаются неизвестными. Ответы на них позволят в перспективе нацелить исследования на вопросы снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Экономически важной задачей современных исследований в области лечения АГ является поиск предикторов эффективности и рационального отбора пациентов для дорогостоящего инвазивного метода 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 патофизиологические аспекты нарушения мозгового кровотока в процессе развития АГ, 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; проведена его клиническая апробация, изучены особенности всех фаз ЦВР при различных формах АГ и при

сочетании с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Разработана новая комплексная и что важно, точная количественная система расчетов ЦВР, предложены новые коэффициенты для оценки различных фаз кровотока: резерва и ауторегулируемого восстановления, предложен патофизиологически обоснованный новый коэффициент - нормализованный к АД ответ резерва - НОР, который позволяет учитывать реакцию системного кровотока на пике тестовой нагрузки. Впервые проведено сравнение эффектов современного медикаментозного лечения среди блокаторов рецепторов АГ и изучено влияние ренальной денервации на процессы цереброваскулярной реактивности и аспекты периферической ауторегуляции при АГ. Подробно изучено, в том числе при длительном наблюдении, влияние ренальной денервации на структурно-функциональные изменения ГМ, сердца, почек и реактивность сосудов. Автор впервые в мире в 2012 году обнаружил значимое прогрессирующее снижение внутривисцерального периферического сопротивления сосудов, которое подтвердили через несколько месяцев зарубежные коллеги многоцентровым исследованием. Автор убедительно показал, что после процедуры происходит увеличение числа пациентов с улучшением объемного кровотока почек и ее эвакуаторной функции и благоприятные изменения в регуляции мозгового кровотока. Впервые в мире были выявлены и предложены предикторы эффективности ренальной денервации, о которых ранее ничего не было известно. 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 с разработкой критериев оценки васкулярной реактивности. Количественные и качественные критерии всех фаз ЦВР с комплексной системой расчетов; методик, алгоритма и протоколов оценки ЦВР

посредством неинвазивного и доступного метода, включающие критерии отбора пациентов, условия и этапы проведения исследования, методику расчета показателей, поправочные коэффициенты и ограничения исследования с предлагаемой новой классификацией нарушений реактивности кровотока; кроме того, способ оценки кондукта у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий при АКШ помогающий в выборе тактики кардиохирургического лечения; разработанные предикторы эффективности ренальной денервации, позволяющие прогнозировать результаты процедуры, решают задачи повышения эффективности лечения социально-значимого заболевания. Предложенные критерии отбора для диагностики и лечения – персонифицировать тактику ведения пациентов. Поэтому ясно, что область клинического применения данных диссертационной работы - высока.

Автором вынесено на защиту 10 задач, представлено 17 выводов, разработаны практические рекомендации. Выводы 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 (Транскраниальной ультразвуковое исследование артерий головного мозга, МРТ-томография, сомно-, нефросцинти- и ангио- графии, суточное мониторирование АД и др.), 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 доказывают 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, 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.**

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 разработаны физиологические и патофизиологические закономерности мозгового кровотока, впервые выделены и разграничены сложные составляющие его реакций при нагрузках, предложена концепция формирования нарушений цереброваскулярной реактивности, которая изучена в разных группах пациентов и с различными факторами риска, при разной продолжительности заболевания с использованием разработанных автором прибора, методов исследования, систем расчета коэффициентов и индексов для силы, скорости и процессов восстановления реакций артерий.

Автором впервые разработана и предлагается для клинического использования новая, весьма рациональная классификация ЦВР. Для демонстрации возможности применения всех разработок убедительно продемонстрировано влияние современных методов лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II и ренальной денервации на состояние

цереброваскулярной реактивности и ауторегуляцию периферических артерий у пациентов с АГ. В проспективном исследовании изучены органопротективные и репаративные возможности нового метода лечения – ренальной денервации. Сама инновационная технология ренальной денервации требует ответов на многие вопросы ее эффективности и безопасности, целый ряд вопросов для науки и практического здравоохранения решила данная диссертационная работа, а именно влияние процедуры на органы мишени при гипертонии, поиск критериев для рационального отбора пациентов. Поэтому работа, несомненно, имеет большое практическое значение, так как разработаны и предложены к применению: новый прибор для нагрузочных тестов с использованием эволюционно-оправданных раздражителей сосудов головного мозга, который обеспечивает доступность, высокую воспроизводимость и информативность исследования мозгового кровотока. Автором разработан комплексный подход к оценке васкулярной реактивности с использованием новых коэффициентов и индексов, определены особенности ЦВР с учетом возраста и пола; разработаны новые методики, алгоритм и протоколы оценки реактивности артерий, создана новая классификация нарушений цереброваскулярного резерва и ауторегуляции у пациентов с АГ; разработан способ оценки и изучены критерии состоятельности кондуита при аортокоронарном шунтировании; определены 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, представлена 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 выполнена.

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 не изученных 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 исследований, а представленные этапы дизайнов - понять этапы научной работы и методологические аспекты ее выполнения. Методы статистической обработки материала с использованием современных требований для анализа убедительно доказывают выносимые на защиту положения, соответствуют поставленным задачам.

На первом этапе исследования проведен анализ анамнестических, объективных и клинико-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, отвечающее 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. 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, изучением гендерных различий. Определен оригинальный комплекс параметров реактивности, с выделением фаз резерва и ауторегуляции, критерии. Созданы пошаговый алгоритм отбора для оценки ЦВР и новая классификация нарушений, 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 (ауторегуляторной фазе). Затем изучены патофизиологические закономерности формирования нарушений сосудистой реактивности в зависимости от продолжительности заболевания, и его формы (резистентная АГ, АГ+ синдром обструктивного

аппное/гипопное), уровней и суточного профиля АД и, что особенно ценно, при сочетании с наиболее распространенными факторами риска (курение, избыточный вес, гендерные различия). Впервые проведено сравнительное исследование влияния 3-х 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 ренальной 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 заключение 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.

Из представленных автором в работе данных, очевидно, что комплексные новые методы оценки ЦВР, разработанный прибор, количественные характеристики васкулярной реактивности, новая классификация могут быть транслированы для практического применения с целью: 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 заболеваниях; для оценки опасности прогрессирования поражения головного мозга при нарушениях

кровообращения, изучения и обоснования рационального лечения нарушений ЦВР. Разработанные авторские методики можно применять для решения вопросов о показаниях к хирургическому лечению; оценки эффективности гиперкапнических тренировок; определения 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 использовании систем мониторингирования состояния пациента с комплексной оценкой рефлексов (моторно-висцеральных, нейрогуморальных, интероцептивных). Данные диссертационной работы с успехом могут использоваться для контроля качества или выбора персональной тактики лечения в кардиологии и сосудистой хирургии, неврологии (сосудистые центры), 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 и ее протективные и репаративные эффекты, которые были обнаружены автором, будут использованы для качественного подбора пациентов врачами общей практики и кардиологами для нового вида лечения гипертонии. Данные диссертации уже используются в практической работе врачей НИИ кардиологии Томского научного медицинского центра РАН, в учебном и научном процессе Сибирского государственного медицинского университета, и что особенно важно, в сосудистом центре, где проводится лечение пациентов после мозговых катастроф.

Полученные в процессе работы новые клинико-диагностические методологические подходы к раннему прогнозированию, диагностике и лечению неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов с

АГ позволяют эффективно осуществлять индикацию и мониторинг течения таковых, тем самым обеспечивая современный выбор адекватных патогенетически обоснованных лечебных мероприятий.

#### **Личный вклад соискателя.**

Автором лично созданы новые: прибор, 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, патентов Российской Федерации и технологий новых методов обследования и лечения; представил на обсуждение на ведущих российских и зарубежных конгрессах по кардиологии, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям и ультразвуковой диагностики.

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 решена крупная научная проблема в области кардиологии, имеющая важное теоретическое и практическое значение, а именно сформирована концепция этапности формирования нарушений васкулярной реактивности с использованием новых классификационных признаков ауторегуляции и резерва артерий, найдены пути их лечения, определены предикторы эффективности,

органопротективные и репаративные эффекты нового метода лечения (ренальной денервации) социально значимого заболевания – артериальной гипертонии, 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 наук, а ее автор – Рипп Татьяна Михайловна – заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, заместитель  
генерального директора по научной  
работе федерального государственного  
бюджетного учреждения «Северо-Западный  
федеральный медицинский исследовательский  
центр имени В.А. Алмазова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации



Конради Александра Олеговна

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, тел.: +7(812)702-37-33, e-mail: konradi@almazovcentre.ru

17.03. 2017