

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Зюбановой Ирины Владимировны

«Отдаленные результаты ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы

Артериальная гипертензия (АГ) до настоящего времени продолжает оставаться одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, так по данным зарубежных исследований её частота среди взрослого населения составляет 30-45%, а согласно результатам российских исследований около 40%. АГ является ведущим фактором риска (ФР) формирования атерогенных кардиоваскулярных заболеваний на долю которых приходится более 55% смертей. Многолетний опыт лечения больных АГ указывает на необходимость в каждом случае достигать целевых уровней артериального давления (АД). Однако рекомендации направленные на изменение образа жизни и современная комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) с применением максимально переносимых доз не менее трех препаратов, включая диуретик, не всегда приводит к нормализации АД и такие случаи относят к резистентной (рефрактерной) к лечению АГ. Различают псевдорезистентную и истинную резистентную АГ (РАГ). По современным данным истинная РАГ встречается не более чем в 5% от всех случаев больных АГ, однако в некоторых группах, в частности с диабетической нефропатией, ее частота может достигать до 30%. Неконтролируемое течение АГ у больных РАГ в полтора раза повышают сердечно-сосудистый риск, по сравнению с больными у которых достигнуты целевые показатели АД.

Сравнительно недавно стал применяться немедикаментозный подход к лечению РАГ в виде двусторонней деструкции почечных нервов методом

радиочастотной аблации. Выполненная таким образом денервация почек прерывает ряд ключевых каскадных механизмов патогенеза АГ - способствует снижению симпатического влияния на орган, уменьшению выделения ренина, реабсорбции натрия.

Однако, будучи относительно новой, ренальная денервация оставляет неразрешенными довольно большое количество вопросов. В частности, длительность сохранения антигипертензивного эффекта; влияние хирургического вмешательства на функционирование прессорных и депрессорных систем организма, уровни гормонов и маркеров повреждения органов-мишеней.

Диссертационная работа И. В. Зюбановой является в этом отношении актуальной и перспективной. Наблюдение за пациентами в течение длительного времени дало возможность оценить стойкость антигипертензивного эффекта ренальной денервации и в некоторой мере механизмы его реализации, а также отдаленные последствия лечения.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук «Научно-исследовательский институт кардиологии».

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые представлены отдаленные результаты двухлетнего наблюдения пациентов после ренальной денервации – динамика АД, показателей ренина, альдостерона, мозгового натрийуретического пептида, асимметричного диметиларгинина, оксида азота. Кроме того, впервые описана динамика маркеров воспаления и сосудистого фиброза в сопоставлении с антигипертензивной эффективностью ренальной денервации. В исследовании обнаружено снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка может иметь благоприятное прогностическое значение в отношении перенесших операцию больных и представляет большой интерес. Важным представляется изучение динамики уровней адипокинов – лептина, резистина, адипонектина, а полученные данные обладают несомненной научной новизной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций: работа выполнена на достаточном объеме клинического материала, в исследование включено 77 пациентов с резистентной артериальной гипертензией. На этапе предварительного обследования исключены больные с вторичными формами АГ, что позволило соблюсти показания для ренальной денервации. В своём исследовании автор использует высокоинформативный метод суточного мониторирования АД на стандартизованных приборах, а также иммуноферментный анализ определения уровней биохимических маркеров, что позволило получить высокоточные результаты. Все это в совокупности с современными методами статистической обработки позволило И.В. Зюбановой получить достоверные результаты и сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Согласно современным представлениям, целью лечения артериальной гипертензии является не снижение артериального давления самого по себе, а улучшение прогноза для пациента, включающее предотвращение повреждения органов мишеней. В настоящий момент именно этот критерий является решающим в выборе терапии. После подтверждения антигипертензивной эффективности ренальной денервации чрезвычайно актуальным стало изучение дополнительных эффектов данной процедуры. Тем не менее, в большинстве исследований, посвященных данному вопросу, эффекты от вмешательства рассматриваются не далее, чем через 6 месяцев после процедуры.

Полученные автором данные демонстрируют не только сохранение антигипертензивного эффекта на протяжении более длительного, до двух лет, периода времени, но освещают также сопутствующие биохимические сдвиги в организме больного. В частности, перспективным для дальнейшего изучения представляется выявленное в работе снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, как органопротективный эффект ренальной денервации.

Заслуживает внимания и впервые продемонстрированная динамика адипокинов у больных с резистентой АГ после эндоваскулярного лечения. В том

числе возрастающие уровни лептина у больных вне зависимости от массы тела и углеводного обмена представляет несомненный научный интерес. Пациенты, страдающие сахарным диабетом второго типа, в этом отношении должны быть изучены более детально.

Раскрыты некоторые механизмы, способствующие снижению артериального давления, в том числе и в отдаленном периоде – снижение уровня альдостерона и повышение натрийуреза.

С практической точки зрения обозначены некоторые особенности отбора пациентов для проведения вмешательства, такие как более высокий индекс массы тела, более низкий исходный уровень мозгового натрийуретического пептида. Так же рекомендовано предварительное назначение спиронолактона для повышения эффективности ренальной денервации.

Результаты диссертационной работы И.В. Зюбановой касающиеся предварительного назначения спиронолактона перед денервацией почек, а также оценки эффективности инвазивного лечения через полтора – два года после его проведения, внедрены в клиническую практику отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Эти данные также могут быть использованы в других клинических учреждениях, занимающихся лечением резистентной артериальной гипертензии методом транскатетерной ренальной денервации.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа написана в традиционном академическом стиле, изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 17 рисунками. Состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы включает 212 источников, из них 29 отечественных и 183 иностранных.

Во введении лаконично сформулирована актуальность проблемы, отражены цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость исследования.

Цель исследования сформулирована корректно. Для ее достижения было поставлено 4 исследовательские задачи, которые далее по ходу представления материала были успешно решены

Первая глава – обзор литературы - содержит детальное рассмотрение механизмов регуляции артериального давления согласно современным представлениям, роль симпатического отдела нервной системы в этом процессе. Далее освещена суть понятия резистентной к лечению артериальной гипертензии с рассмотрением предрасполагающих к ней факторов, а также способов лечения. Описаны основные инвазивные методы коррекции артериального давления с акцентом на ренальную денервацию. Автором представлено современное состояние изученности вопроса отдаленных эффектов симпатической денервации почечных артерий, а также механизмов терапевтического действия процедуры. Отражены полученные зарубежными авторами данные о дополнительных эффектах и возможных предикторах эффективности вмешательства.

Во второй главе диссертации достаточно подробно описаны материал и методы исследования. Четко описаны протокол исследования и критерии изучаемых параметров. Поэтапно рассмотрены все проводившиеся методы обследования: клинические, лабораторные, инструментальные с подробной их характеристикой. Статистический анализ результатов исследования проведен на достаточном уровне с применением современных биометрических методов.

В третьей главе представлены полученные автором собственные фактические данные, которые достаточно подробно описаны и наглядно показаны в таблицах и диаграммах. Продемонстрирована динамика показателей суточного мониторирования АД, эхокардиографии, динамической нефросцинтиграфии, и также результаты биохимического анализа крови на протяжении двухлетнего периода наблюдения. Автор, отдельно представляет группы респондеров и нереспондеров. Выделенная подгруппа «тотальных нереспондеров» (пациентов с

полным отсутствием терапевтического эффекта от вмешательства на протяжении двух лет), также рассматривается самостоятельно. Кроме того, проведен сравнительный анализ групп респондеров и нереспондеров, а также «тотальных нереспондеров» по исходным показателям.

В последней главе приводится обсуждение результатов. Полученные автором данные соотносятся с данными литературы, результаты исследования получают научное объяснение. Проводятся сравнения с данными других исследований, демонстрируя высокую осведомленность автора в рассматриваемых вопросах.

Выводы сформулированы корректно, логично следуют из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы. Автореферат отражает основные положения диссертации.

Учитывая выше сказанное принципиальных замечаний к оппонируемой работе нет.

В порядке дискуссии возник ряд вопросов:

1. Важнейшим результатом Вашего исследования явилось достижение устойчивого антигипертензивного эффекта у 57%, который возростал в течение периода наблюдения, а ещё у 13% значимое снижение АД произошло через 2 года ко времени завершения наблюдения. Как долго может сохраниться эта направленность динамики АД и нет ли риска развития артериальной гипотензии в последующем у больных перенёсших ренальную денервацию?

2. Наблюдение проведённое Вами обнаружило снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) при отсутствии динамики самой ММЛЖ, что отражает не обратное развитие гипертрофии левого желудочка, а увеличение массы тела (МТ) обследуемых. Как вы прокомментируете эту ситуацию? Каскад метаболических изменений, следующий за симпатической ренальной денервацией может ли оказать влияние на увеличение МТ?

Заключение

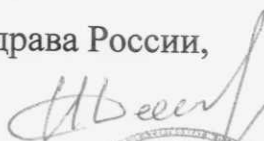
Диссертационная работа Зюбановой Ирины Владимировны «Отдаленные результаты ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология является законченной научно-квалификационной работой, посвященной актуальным вопросам современной медицины – отдаленным результатам симпатической денервации почек, как нового инвазивного способа лечения резистентной к фармакологическому воздействию артериальной гипертензии, имеющей существенное значение для развития науки и практического здравоохранения.

Диссертация Зюбановой И.В. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Профессор кафедры факультетской терапии
с курсом клинической фармакологии

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук



Игорь Владимирович Долгалёв



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь

М.Ю. Хлусова

23.01.2018

Данные об авторе отзыва: Долгалёв Игорь Владимирович - доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 634050, Московский тракт, 2, телефон: +7 (3822)901-101. доп.: 10-53

23 января 2018 г.