

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 и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания сохраняют свои лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности взрослого населения во всем мире. При этом именно артериальная гипертензия (АГ) является главным независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, ХСН и других неблагоприятных состояний. Несмотря на повышение осведомленности пациентов, грамотность врачей и успехи фармацевтической промышленности, целевых уровней артериального давления (АД) достигает совсем небольшое количество больных, в частности, в России адекватный контроль АД достигается лишь у 24% больных с верифицированной АГ.

В фокусе повышенного внимания остается резистентная, или рефрактерная, АГ как наиболее трудный клинический вариант течения АГ и одна из самых частых причин отсутствия ответа на адекватную медикаментозную терапию. Точные причины резистентности пока не определены, а к факторам, ей способствующим, относят женский пол, пожилой возраст, синдром обструктивного апноэ сна, наличие гипертрофии левого желудочка, сахарного диабета, прием некоторых групп лекарственных препаратов и т.д.

Одним из важных факторов развития резистентности является избыточная активность симпатического отдела нервной системы, и

мероприятия, направленные как раз на это звено патогенеза АГ, представляются наиболее перспективными в плане достижения долгосрочного гипотензивного эффекта. Метод транскатетерной радиочастотной аблации почечных артерий является патогенетически обоснованным способом воздействия на симпатическую регуляцию АД, что проявляется в снижении АД, уменьшении жесткости сосудистой стенки, наличии кардиопротективного, антиаритмического, нефропротективного и метаболического эффектов. Перспективность и эффективность хирургических методов воздействия на симпатическую активность доказана результатами крупных многоцентровых исследований Symplicity HTN и данными Global Symplicity Registry, которые дали возможность дальнейшему развитию этого направления. Тем не менее вопросы, касающиеся в первую очередь изучения предикторов эффективности ренальной денервации, временных параметров развития и сохранения гипотензивного эффекта, поиск информативных критериев оценки ее эффективности являются актуальными и многообещающими направлениями кардиологии на сегодня.

В связи с этим диссертационная работа И.В. Зюбановой, посвященная изучению отдаленных результатов ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ является, безусловно, актуальной и важной для кардиологии. и в этом отношении является чрезвычайно актуальной, ведь многие аспекты влияния ренальной денервации на организм человека, особенно на протяжении длительного периода наблюдения, исследованы впервые.

Научная новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационной работе автором впервые изучены отдалённые результаты симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной АГ на протяжении двух лет после проведения оперативного вмешательства. Новыми являются сведения о наличии отсроченной эффективности ренальной денервации, когда значимое снижение давления после операции регистрируется в более поздние

сроки – через 1 или 2 года, что делает нецелесообразным обсуждение возможности повторных операций до этого времени.

Впервые изучена динамика ряда биохимических показателей, отражающих процессы регуляции артериального давления и повреждения органов-мишеней при артериальной гипертензии, на протяжении двухлетнего наблюдения после ренальной денервации. Обнаружено, что динамика ренина, альдостерона и натрийуреза ассоциирована с фактом снижения АД в отдаленные периоды после ренальной денервации.

Впервые выявлен новый органопротективный эффект ренальной денервации, выражающийся в снижении высокочувствительного С-реактивного белка практически всех пациентов в течение двух лет после операции, независимо от уровня АД, что свидетельствует об уменьшении выраженности системных воспалительных реакций, лежащих в основе атеросклеротического процесса в целом.

Приоритетными являются данные по изучению динамики матриксных металлопротеиназ в процессе двухлетнего наблюдения после проведения ренальной денервации.

Показано, что гипотензивный эффект ренальной денервации развивался вне зависимости от степени сосудистого фиброза, оцениваемого по уровням ММП и их тканевого ингибитора, что может свидетельствовать о возможности проведения процедуры пациентам пожилого возраста с длительным стажем заболевания.

Проведен анализ клинико-лабораторных параметров у пациентов с резистентной АГ с зависимости от степени гипотензивного ответа на процедуру – респондеров и нереспондеров. Убедительно доказано, что более выраженные клинические эффекты ренальной денервации связаны с такими факторами, как исходный высокий уровень АД, женский пол, предварительное назначение спиронолактона в предоперационный период, низкий уровень натрийуретического пептида, повышенный индекс массы тела, а также факт снижения содержания ренина и альдостерона в

отдаленные сроки наблюдения. Это даёт возможность разработать новые подходы к отбору пациентов на проведение оперативного вмешательства при резистентной АГ.

Работа соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология, а именно п. 5 – «Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертензия» и п. 14 «Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций. Работа выполнена на высоком методическом уровне. В исследование включены 77 пациентов, что, учитывая выполнение инвазивного лечения, составляет достаточный объем клинического материала. Перед включением в исследование пациенты проходили строгий отбор с детальным обследованием на предмет верификации диагноза резистентной АГ. В работе используются самые современные, инновационные методы исследования, обеспечивающие достоверность полученных данных. Статистическая обработка проведена с использованием всех необходимых для формирования статистического заключения методов параметрической и непараметрической статистики с использованием классического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0».

Выводы, сформулированные в диссертации, закономерно вытекают из полученных фактических данных и отражают ее содержание.

Материалы работы в достаточной мере представлены в печати – 17 публикаций, из них статьи в рекомендованных ВАК журналах. Работа прекрасно апробирована на конференциях и конгрессах как российского, так и международного уровня.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Полученные в работе данные расширяют представления о механизмах терапевтического – антигипертензивного, а также органопротективного действия нового метода хирургического лечения артериальной гипертензии – симпатической денервации почек. Результаты исследования демонстрируют

сохранение, а зачастую и нарастание антигипертензивного эффекта операции на протяжении длительного периода времени – до двух лет. Кроме того, у части больных наблюдалось появление значимого снижения АД только через два года после денервации, что дает возможность отказаться от обсуждения вопроса о повторном вмешательстве на протяжении по крайней мере этого срока.

Выявленные особенности групп респондеров и нереспондеров будут способствовать оптимизации процесса отбора кандидатов для оперативного лечения резистентной АГ. Выявленная в процессе исследования независимость гипотензивного эффекта ренальной денервации от степени выраженности сосудистого фиброза позволяет рекомендовать данный метод лечения у различных возрастных категорий больных.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую деятельность НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Рекомендации по использованию материалов диссертационного исследования. Основные результаты диссертационной работы, касающиеся клинической эффективности и принципам отбора больных для инвазивного лечения, могут быть внедрены в отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемой хирургического лечения АГ.

Теоретические положения работы, учитывая их безусловную новизну и значимость, должны быть применены в образовательном процессе на кафедрах кардиологии высшего и дополнительного профессионального медицинского образования.

Высокий доказательный уровень, основанный на всестороннем изучении клинического материала и метода статистического анализа, представляет работу перспективной как для теоретической кардиологии, так и для практической реализации материалов исследования.

Общая характеристика работы. Диссертация написана очень хорошим литературным языком, легко воспринимается и читается. Построение диссертации традиционно, состоит из введения, обзора

литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций, а также содержит список сокращений и использованной литературы. Материал изложен на 163 листах, содержит 37 таблиц, 17 рисунков, в списке литературы 212 источников, из них 29 отечественных и 183 зарубежных.

Во введении кратко сформулирована суть проблемы и основные предпосылки к проведению данной работы.

Обращает на себя внимание глубокое знание автором изучаемой проблемы и стиль изложения литературных данных. Обзор литературы охватывает весь необходимый для понимания исследования спектр научных направлений, дано подробнейшее описание патофизиологии регуляции артериального давления в организме на современном уровне, как сложного и многоступенчатого процесса, приводится характеристика понятия резистентной и псевдорезистентной артериальной гипертензии, возможные причины ее возникновения. Обсуждаются доступные на сегодняшний день способы лечения резистентной формы АГ, как медикаментозные, так и инвазивные. Особое внимание уделено методу ренальной денервации, начиная с исторической справки появления методики и заканчивая разнообразием современных устройств для ее проведения. Детально рассматриваются последние данные зарубежных авторов по изучению как антигипертензивного действия, так и дополнительных эффектов вмешательства. Приведены результаты наиболее крупных исследований в данной области, обозначены проблемы и направления дальнейшего исследования этого метода лечения.

В главе «Материалы и методы» подробно охарактеризована исследуемая группа пациентов, критерии их включения и исключения. Приведена информация обо всех использованных методах обследования больных – лабораторных, инструментальных, описан способ проведения ренальной денервации, статистическая обработка. Наглядно представлен дизайн исследования.

В главах собственных результатов подробно описаны полученные данные, систематизированные в таблицах и проиллюстрированные графиками и диаграммами.

Глава «Обсуждение результатов» великолепно написана и содержит вдумчивое и детальное обоснование результатов исследования, сопоставление их с данными других авторов и представлениями современной науки. Опираясь на собственные данные и с учетом современных литературных данных проводится доказательство вынесенных на защиту положений и аргументация полученных выводов.

Содержание автореферата и научных публикаций полностью отражают основные концептуальные положения и результаты диссертационного исследования. Автореферат оформлен в строгом соответствии с требованиями ВАК РФ.

Личный вклад автора. Личный вклад автора не вызывает сомнений. Автором непосредственно выполнялась курация и клиническое обследование пациентов на всех этапах, сбор информации и формирование базы данных, проведение статистической обработки и анализа полученных результатов. Самостоятельно интерпретированы результаты исследования, написаны все главы диссертации и научные публикации.

Диссертационная работа И.В. Зюбановой оставляет самое благоприятное впечатление, принципиальных замечаний к работе нет. Однако как любое перспективное и качественно выполненное исследование заставляет задуматься о вопросах исключительно дискуссионного характера:

1. Автором получены интересные результаты, касающиеся повышения уровня лептина у пациентов АГ после проведения ренальной денервации. Известно, что гиперлептинемия прямо взаимосвязана с активностью симпатической нервной системы. Как объяснить полученное повышение лептина на фоне такого по сути радикального воздействия, как симпатическая ренальная денервация? Как взаимосвязано повышение

лептина, как одного из нейроэндокринных медиаторов системного воспаления, и снижением вч-СРБ?

2. В работе приведены литературные данные о повышении активности симпатической нервной системы с возрастом, это положение, по всей видимости, легло и в основу формирования автором возрастных критериев включения в исследование – до 80 лет. В то же время возрастные особенности функционирования вегетативной нервной системы далеко не так однозначны, существует и другое мнение об относительном угнетении симпатической активности в пожилом возрасте. Какие механизмы, на ваш взгляд, способствуют развитию возрастной гиперсимпатикотонии и как это связано с полученной высокой эффективностью процедуры ренальной денервации в пожилом возрасте?

3. Учитывая существенную зависимость гипотензивного эффекта ренальной денервации от уровня исходного САД (респондеры – 159 мм.рт.ст, нереспондеры – 142 мм.рт.ст.), можно ли определить некий цифровой уровень АД, определяющий показания к проведению оперативного лечения резистентной АГ?

4. Изменялась ли схема фармакотерапии и приверженность к ней у пациентов с резистентной АГ после проведения ренальной денервации?

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, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи изучения отдаленных эффектов хирургического лечения резистентной артериальной гипертензии. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненного исследования и достоверности результатов работа полностью 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.

Официальный оппонент:

руководитель терапевтического отделения

Филиала «Томский НИИ курортологии и физиотерапии»

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр»

ФМБА России, д.м.н.

И.Н. Смирнова

Подпись И.Н. Смирновой заверяю

Заместитель генерального директора

по научно-клинической работе

ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России,

доктор медицинских наук

Н.Г. Абдулкина

18.01.2018



Смирнова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель терапевтического отделения Филиала «Томский НИИ курортологии и физиотерапии» ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр»

ФМБА России, 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1, тел 3822-90-65-05,

факс: 3822-51-21-15, e-mail: irin-smirnova@yandex.ru/