

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гарганеевой Натальи Петровны
о диссертации СИТКОВОЙ ЕКАТЕРИНЫ СЕРГЕЕВНЫ на тему
«Влияние ренальной денервации на динамику структурно-функциональных
изменений сердца у больных с резистентной артериальной гипертонией»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Актуальность темы диссертационной работы Ситковой Екатерины Сергеевны определяется высокой медицинской и социальной значимостью проблемы диагностики и лечения резистентной артериальной гипертонии. Поиск предикторов кардиопротективной эффективности ренальной денервации, как инновационного способа лечения резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертонии, является одним из ключевых направлений по снижению смертности этой категории больных от сердечно-сосудистых осложнений.

Резистентная артериальная гипертония ассоциируется с высоким риском кардиоваскулярных событий и формированием патологических изменений в органах-мишенях при отсутствии должного эффекта на многокомпонентную антигипертензивную терапию.

В последние годы интенсивно разрабатывается немедикаментозный подход к лечению резистентной артериальной гипертонии в виде двухсторонней ренальной денервации методом радиочастотной абляции. Обоснованность эндоваскулярного вмешательства при артериальной гипертонии связана с воздействием симпатической регуляции на патогенетические механизмы, проявляющиеся снижением артериального давления, уменьшением артериальной жесткости, нефропротективными, кардиопротективными, метаболическими, антиаритмическими эффектами. Несмотря на неоднозначность результатов крупных многоцентровых

исследований Symplicity HTN-1,-2,-3, в дальнейшем данные Global Symplicity Registry легли в основу создания научной доказательной базы и позволили продолжить изучение предикторов эффективности процедуры ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией.

Немаловажный вклад в неблагоприятный исход течения артериальной гипертонии вносят кардиальные изменения. Так, повышение индекса массы миокарда левого желудочка более чем на 50%, коррелирует со снижением резервных возможностей коронарного кровотока и увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности пациентов. Тогда как регресс гипертрофии левого желудочка при резистентной артериальной гипертонии ассоциируется с уменьшением риска кардиоваскулярных событий до 35-40%.

Тем не менее, отсутствие убедительных данных о прогностической значимости факторов регресса патологических изменений миокарда не позволяет сформировать четкие критерии отбора больных артериальной гипертонией и показания для проведения ренальной денервации.

В этом отношении следует положительно оценить интерес автора к поиску предикторов кардиопротективной эффективности ренальной денервации с использованием современных методов визуализации сердца, что в целом определяет несомненную научно-практическую актуальность темы исследования и перспективность выбранного научного направления.

Диссертационная работа Ситковой Е. С. входит в план комплексной научной темы научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ по проблеме: «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертонией и высоким риском осложнений» (2015-2019 гг.). Приоритетность выполненной работы вносит значимый вклад в восполнение пробелов в области клинической кардиологии.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Многогранность патогенетических механизмов поражения миокарда при резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертонии, а также поиск

предикторов кардиопротективной эффективности ренальной денервации, нового инвазивного метода лечения, обуславливает научную новизну выполненного исследования, выводов и практических рекомендаций.

Научная концепция заключается в изучении особенностей кардиальных изменений и их динамики под влиянием ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией.

Научная новизна работы подтверждается целым рядом новых аргументированных данных, полученных автором в ходе всестороннего комплексного исследования больных резистентной артериальной гипертонией, проведенного на базе специализированного отделения артериальных гипертоний «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ.

Существенный вклад вносит тщательный анализ динамики выявленных закономерностей за годичный период наблюдения больных после ренальной денервации. Впервые представлены уникальные данные, раскрывающие особенности поражения миокарда при резистентной артериальной гипертонии.

Автором описаны ранее неизученные предикторы кардиопротективной эффективности ренальной денервации. Убедительно доказано, что регресс гипертрофии левого желудочка является самостоятельным эффектом, не зависящим от антигипертензивной эффективности вмешательства. Столь значимая для науки и практики находка раскрывает неизвестные до сих пор изолированные эффекты и возможности ренальной денервации, позволяющие комплексно оценивать лечение больных с резистентной гипертонией.

Несомненно, новыми данными являются результаты изучения распространенности субклинических очагов повреждения миокарда и их динамики под влиянием ренальной денервации. Впервые установлено, что степень уменьшения их объема определяется выраженностью снижения артериального давления, наиболее отчетливо проявляющаяся у больных с лучшим гипотензивным ответом на вмешательство.

Установлены гендерные и возрастные особенности кардиальных изменений в результате ренальной денервации. Регресс гипертрофии левого

желудочка у мужчин моложе 55 лет выявлен уже через 6 месяцев после процедуры, т. е. в более ранние сроки, чем у женщин. Регресс субклинического повреждения миокарда в большей степени отмечен у женщин.

Доказана более выраженная значимость кардиопротективных эффектов у больных с повышенной вариабельностью артериального давления.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации. Обоснованность и достоверность научных положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций, обеспечивалась комплексным подходом к исследованию, лично выполненному автором на основании четко разработанного протокола. Научно-исследовательская работа подтверждена положительным решением Локального этического комитета.

Работа характеризуется высоким методическим уровнем исследования и высоким уровнем доказательной базы. Методология работы структурирована в соответствии с поставленной целью и задачами. Результаты исследований получены путем тщательного анализа достаточного по объему клинического материала. В работе обобщены данные динамического исследования 84 пациентов (средний возраст $55 \pm 9,1$ года) с гипертонической болезнью II-III стадии очень высокого сердечно-сосудистого риска, подвергшихся процедуре ренальной денервации и находившиеся под наблюдением в течение одного года с периодичностью контроля через 1 неделю, 1 месяц, 6 и 12 месяцев.

Достоинством работы является детальный анализ результатов исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы на основе клинико-лабораторных и современных высокоинформативных инструментальных методов диагностики, выполненных в динамике: показатели суточного мониторирования артериального давления, суточного мониторирования электрокардиограммы, морфоструктурные показатели эхокардиограммы (ЭхоКГ), доплер ультразвукового исследования почечных артерий, содержание меткатехоламинов в суточной моче.

Впервые был использован метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием для изучения особенностей

поражения сердца у больных с резистентной артериальной гипертонией.

Полученные результаты и сформулированные на их основе научные положения, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений, так как применяемые методы исследования позволяют решить поставленные цель и задачи диссертации в полном объеме и на высоком методологическом уровне. Обоснованность и достоверность результатов базируется на достаточном клиническом материале, четко продуманном алгоритме общей концепции работы и подтверждается корректным статистическим анализом с использованием современного программного обеспечения.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики. Научная и практическая значимость работы очевидна. Автором представлены убедительные доказательства, свидетельствующие о важности изучения особенностей поражения миокарда с использованием комплекса современных функциональных и лучевых методов исследования больных с резистентной артериальной гипертонией. Научная значимость заключается в изучении в течение одного года динамики структурно-функциональных изменений сердца во взаимосвязи с показателями офисного и суточного мониторирования артериального давления, что позволило аргументировать важный вывод о кардиопротективной эффективности ренальной денервации.

Так, результаты эхокардиографии через 6 месяцев после вмешательства указывают на значимое снижение массы миокарда левого желудочка у 43,4%, а через 12 месяцев у 54,4% больных резистентной артериальной гипертонией.

Полученные результаты при использовании метода МРТ сердца с контрастированием позволили научно обосновать и документировать уникальную возможность кардиопротективной эффективности ренальной денервации, а также сделать вывод, что изолированный регресс гипертрофии левого желудочка следует расценивать как положительный эффект вмешательства независимо от уровня снижения артериального давления.

Результаты исследования наглядно демонстрируют динамику объема субэндокардиального повреждения миокарда и гипертрофии левого желудочка

после ренальной денервации в сроки 6 и 12 месяцев. Использование МРТ сердца с контрастированием позволило документировать стойкий регресс массы миокарда левого желудочка у пациентов с резистентной артериальной гипертонией через 1 год после выполненного вмешательства, что отмечено даже у нереспондеров через 6 месяцев, несмотря на отсутствие должного гипотензивного ответа на лечение; а также выявить корреляции между регрессом субэндокардиального повреждения и снижением систолического артериального давления через один год после ренальной денервации.

Практическая значимость работы заключается в предложении более широкого использования диагностических возможностей магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием для своевременной коррекции медикаментозной терапии и предупреждения риска развития кардиальных осложнений у больных резистентной артериальной гипертонией.

Изучение особенностей патологических изменений миокарда и их динамики в группах сравнения создают предпосылки для формирования группы приоритета с ожидаемым лучшим эффектом ренальной денервации, что значительно оптимизирует экономические затраты на вмешательство и повышает обоснованность применения данного метода лечения. Результаты исследования существенно расширяют представления об эффективности ренальной денервации при лечении резистентной артериальной гипертонии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации. Результаты исследования вносят значительный вклад в оптимизацию диагностики и лечения артериальной гипертонии, резистентной к медикаментозной терапии.

Метод магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием позволил разработать и внедрить в деятельность ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» новую медицинскую технологию: «Способ выявления повреждения миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертонией» (2014). Предложенный способ целесообразно использовать в клинической

практике медицинских организаций, осуществляющих специализированную лечебно-профилактическую помощь, а также в образовательных программах.

Результаты работы могут стать основой для проведения последующих научных разработок и исследований при выполнении симпатической ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией.

Основные результаты диссертации опубликованы автором в 26 научных трудах, включая 4 статьи в журналах перечня ВАК Минобрнауки Российской Федерации. В соавторстве получены два патента РФ на изобретение. Результаты работы широко апробированы на конгрессах и конференциях зарубежного, международного, российского и регионального уровня.

Ситкова Е. С. является победителем и лауреатом конкурсов молодых ученых, проходивших в рамках конференций высокого уровня: «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск); Образовательный Форум «Российские дни сердца» (Москва).

Личный вклад соискателя. Личный вклад автора в исследование не вызывает сомнений. Автор непосредственно участвовал в разработке дизайна и организации исследования, создании базы данных, отборе и подготовке больных для госпитализации и эндоваскулярному вмешательству (ренальной денервации), проведении клинико-инструментальных исследований, статистическом анализе данных, написании диссертации, статей, патентов.

Содержание и оформление диссертации. Диссертация оформлена по классической схеме, изложена на 150 страницах, включает введение, три главы результатов собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 249 источников, из них 221 принадлежит зарубежным авторам. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 25 рисунками, наглядно структурирована, стиль изложения четкий. Диссертация читается с большим интересом.

Обращает на себя внимание глубокое знание автором изучаемой проблемы. Во введении обосновывается актуальность темы научного исследования, сформулированы цель, задачи, основные положения, выносимые

на защиту, научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость.

Аналитический обзор литературы основывается преимущественно на работах зарубежных авторов и посвящен современным представлениям проблемы резистентной артериальной гипертонии, патофизиологическим механизмам развития, возможностям оценки поражения сердца, фармакологическим и нефармакологическим методам лечения.

Глава «Материал и методы исследования» содержит детальное описание клинических характеристик больных, методов и дизайн исследования. Определены четкие показания для включения пациентов с артериальной гипертонией в исследование и проведения ренальной денервации, приведено описание симпатической денервации почечных артерий. Подробно описаны методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты собственных исследований» отражены результаты анализа клинико-инструментальных, лабораторных, высокоинформативных методов лучевой диагностики пациентов. Материал изложен доступно, последовательно в соответствии с этапами статистического анализа данных.

В заключении автор обобщает наиболее проблемные вопросы лечения резистентной артериальной гипертонии и приводит веские аргументы актуальности и обоснованности проведения ренальной денервации.

Все разделы диссертации имеют логическое построение и научное обоснование. Следует отметить качественность выполненной работы.

Научный труд Е. С. Ситковой содержит оригинальные новые данные. Высокий доказательный уровень, основанный на всестороннем изучении клинического материала и методах статистического анализа, представляет работу значимой и перспективной как в научных разработках, так и в практической реализации. Диссертация соответствует паспорту заявленной специальности: 14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

Содержание автореферата и научные труды полностью отражают основные концептуальные положения и структуру диссертации. Автореферат диссертации изложен на 30 страницах, оформлен соответственно требованиям

ВАК Российской Федерации. Замечаний по существу работы нет.

В плане дискуссии считаю целесообразным обсудить ряд вопросов:

1. Каковы возможные механизмы лучшего кардиопротективного ответа у пациентов с высокой вариабельностью артериального давления?
2. С чем связан регресс гипертрофии левого желудочка в группе пациентов с отсутствием должного снижения артериального давления?
3. Каковы исходные различия в показателях ЭхоКГ и МРТ сердца с контрастированием у респондеров и нереспондеров?
4. Как Вы объясняете тот факт, что у мужчин моложе 55 лет показатели регресса массы миокарда левого желудочка уже через 6 месяцев после ренальной денервации значительно выше, чем в группе женщин? Какова оценка прогностической значимости кардиопротективного эффекта ренальной денервации?
5. Повлияет ли исход ренальной денервации на улучшение приверженности пациентов к лечению артериальной гипертензии?

Актуальность и высокая научно-практическая значимость выполненной диссертационной работы позволяет сделать следующее заключение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ситковой Екатерины Сергеевны на тему «Влияние ренальной денервации на динамику структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с резистентной артериальной гипертензией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи, заключающееся в изучении влияния ренальной денервации на особенности поражения миокарда и их динамику, а также в оценке значимости факторов кардиопротективной эффективности у пациентов с тяжелой формой артериальной гипертензии, резистентной к медикаментозной терапии, что является основой формирования более четких критериев отбора больных для проведения и оптимизации экономической

составляющей эндоваскулярного метода лечения в практическом здравоохранении, и имеющее существенное значение для кардиологии.

Диссертация Ситковой Е. С. по актуальности темы, научной новизне, высокому методологическому уровню, выполненному объему исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует критериям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. N 842 (в редакциях Постановления от 21.04.2016 г. N 335; от 02.08.2016 г. N 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры общей врачебной практики
и поликлинической терапии
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
Медицинский университет»

Минздрава России

Гарганеева Наталья Петровна



Полное наименование организации и адрес места работы оппонента:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). Адрес: Россия, Томск, 643050, Московский тракт, д. 2. Телефон сл.: 8 (3822) 473133, электронный адрес: garganeeva@gmail.com