

**Научно-исследовательский институт терапии и
профилактической медицины
- филиал Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения Российской академии наук»
(НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)**

Юр.адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск,
пр-т Академика Лаврентьева, 10

Факт. адрес: 630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Бориса Богаткова, 175/1

ИНН 5408100138 КПП 540543001 ОГРН 1025403657410

Тел.: (383) 373-09-81, Тел./факс: (383) 264-25-16

e-mail: office@iimed.ru niitpm.office@gmail.com <http://www.iimed.ru>

от 01.11.2017 № 02-10-1/407

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Научно-исследовательского
института терапии и профилактической
медицины - филиала Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения "Федеральный исследовательский
центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии
наук"



М.И. Воевода

2017 года

Отзыв

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Ситковой Екатерины Сергеевны «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 выполненной работы и ее связь с планами развития медицинской
науки и здравоохранения**

На сегодняшний день резистентная артериальная гипертония является одной из ведущих проблем здравоохранения. Связано это, прежде всего, с высоким риском кардиоваскулярных осложнений, растущим процентом инвалидизации и развития когнитивных нарушений, что неминуемо ведет к социальной дезадаптации и экономическим потерям. Среди причин смертности, инициированных неконтролируемым течением артериальной гипертонии, лидирующие позиции занимают ишемическая болезнь сердца (50,1%), включая инфаркт миокарда, внезапную сердечную смерть и сердечную недостаточность, а также цереброваскулярные события (34,5%) и неблагоприятные исходы хронической болезни почек. Несмотря на непрерывное развитие фармакологической индустрии, должный контроль артериального давления достигается лишь у 1/3 принимающих антигипертензивную терапию больных, что ставит во главу угла

вопрос разработки и внедрения новых терапевтических и интервенционных подходов к лечению данной патологии.

Развитие гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертонией является одним из частых и наиболее опасных вариантов неблагоприятного течения заболевания с высоким риском возникновения кардиальной летальности, тяжелых аритмий и сердечной недостаточности. Хорошо изученной является связь гипертрофии левого желудочка с тяжестью течения инфаркта миокарда, а также ее предикторная роль в снижении сократительной способности левого желудочка. Но, если в группе пациентов с пограничной и документированной артериальной гипертонией процент ее распространения не превышает 20%, то, среди случаев неконтролируемого течения, эта цифра стремится к 80%. Очевидно, что патофизиологическое состояние стойкой артериальной гипертензии, когда комплексное использование современных гипотензивных средств не приводит к снижению уровня артериального давления, обуславливает более высокую вероятность возникновения патологических изменений миокарда, вследствие сохраняющейся гемодинамической нагрузки и прогрессирующих процессов ремоделирования сосудистой стенки.

Помимо гипертрофии левого желудочка, серьезное значение имеет развитие зон повреждения миокарда, связанное со снижением коронарного резерва, что привносит самостоятельный вклад в развитие кардиоваскулярных осложнений. Доказательством этому служат данные научных исследований, свидетельствующих практически о двукратном, в сравнении с контролируемым течением артериальной гипертонии, повышении риска развития кардиальных осложнений у пациентов с ее резистентным характером.

Значительный прогресс в лечении больных с резистентной АГ достигнут благодаря использованию современных медицинских технологий. Проведение ренальной денервации по данным крупных многоцентровых исследований, в том числе проведенного с фальш-процедурой SPYRALHTNOFF, приводит к значимому снижению уровня артериального давления, чему посвящено большое количество публикаций. В связи с этим высказывается обоснованное предположение о том, что проведение этого вмешательства может предупреждать прогрессирование кардиальных изменений или приводить к уменьшению степени выраженности уже имеющихся. Тем не менее, до настоящего времени данные, характеризующие особенности формирования кардиальных изменений у больных с резистентной артериальной гипертонией, крайне немногочисленны, а сведения об их динамике под влиянием ренальной денервации имеют единичный характер, что значительно затрудняет их интерпретацию.

Можно предположить, что углубленное изучение гендерных и возрастных влияний на эффективность ренальной денервации позволит сформировать приоритетную группу среди пациентов с резистентной артериальной гипертонией для использования данного метода эндоваскулярного лечения. Таким образом, поставленные в данной диссертационной работе задачи являются актуальными научно-практическими вопросами, преследующими цель освещения неизученных аспектов кардиального поражения у пациентов с резистентной артериальной гипертонией, расширение представлений о кардиальных эффектах ренальной денервации и формировании рационального подхода к использованию данного метода лечения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором выполненной диссертационной работы впервые изучены особенности структурных изменений сердца у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. Выявлена распространенность гипертрофии левого желудочка и миокардиального повреждения, не связанного с атеросклерозом коронарных артерий, в изучаемой когорте больных. Подробно изучено влияние ренальной денервации на состояние миокарда, что позволило впервые документировать ее самостоятельный вклад в регресс гипертрофии левого желудочка, независимый от выраженности антигипертензивного ответа на вмешательство.

Впервые установлено, что ренальная денервация приводит к значимому регрессу очагов повреждения миокарда. Вместе с тем, детальное изучение данного эффекта в группах пациентов с разным антигипертензивным ответом на вмешательство позволило документировать прямую зависимость степени уменьшения объема повреждения миокарда от выраженности снижения артериального давления после ренальной денервации.

Впервые в сравнительном анализе убедительно показаны гендерные и возрастные преимущества в достижении различных кардиальных эффектов ренальной денервации. Подробно изучено влияние вариабельности артериального давления на выраженность кардиальных эффектов, что позволило определить группу пациентов с повышенной вариабельностью как приоритетную в достижении регресса как гипертрофии левого желудочка, так и объема очагов повреждения миокарда.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Автором проведено подробное изучение проблемы исследования, что позволило сформулировать аргументированные задачи и цель исследования. Отбор пациентов выполнялся в строгом соответствии с критериями включения и исключения из исследования. В соответствии с дизайном 84 пациента, отобранные для исследовательской работы, наблюдались на протяжении года после выполненной ренальной денервации. Помимо основных этапов полного клинико-инструментального обследования, осуществлялись амбулаторные визиты в центр, что позволило провести подробный анализ полученных данных.

В качестве инструментов клинического обследования для решения поставленных задач применены самые современные методы диагностики, среди которых суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, ультразвуковое исследование сердца, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием, определение концентрации меткатехоламинов в суточной моче. Полученные в ходе исследования данные подверглись детальному анализу с использованием современного приложения «Statistical10.0». Научные положения и выводы сформулированы в строгом соответствии с поставленными задачами и целью.

Результаты выполненного исследования апробированы на отечественных и международных конференциях и отражены в 26 печатных работах, из которых 4 статьи в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России и 2 патента.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научно-практическая значимость диссертационной работы Ситковой Е.С. оправдана полученными уникальными данными, которые позволяют значительно расширить представления об особенностях поражения миокарда у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. Это во многом определяет спектр необходимого клинико-инструментального обследования в ведении больных данного профиля, дифференцированный подход к выбору медикаментозной поддержки, а также настороженность специалистов практического здравоохранения в отношении сравнительно высокого риска развития нежелательных осложнений.

В выполненном исследовании показано, что, наряду с детально изученной антигипертензивной эффективностью вмешательства, отмечается отчетливый самостоятельный кардиопротективный эффект, позволяющий снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Данный эффект дает возможность пересмотреть взгляды в оценке эффективности ренальной денервации и, наряду с регистрацией уровня

артериального давления,отслеживать, в том числе, и динамику кардиальных изменений, как один из показателей эффективности выполненного вмешательства.

Результаты сравнительного анализа в группах различной половозрастной принадлежности и вариабельности артериального давления позволяют формировать группы больных с ожидаемым лучшим кардиопротективным ответом на вмешательство.

Общая оценка диссертации

Диссертационная работа построена по классическому принципу, изложена на 150 листах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Наглядно проиллюстрирована 36 таблицами и 25 рисунками. Список литературы включает 249 источников, из них 222 зарубежных, 27 отечественных.

В первой главе работы подробно освещена проблема, представляющая научный интерес, детально описаны патофизиологические механизмы формирования артериальной гипертензии и поражения миокарда, а также связанные с ними риски осложнений. Вместе с тем, приведен подробный обзор возможных методов диагностики и лечения.

Вторая глава представлена описанием обследуемой группы больных, изложением дизайна исследования с критериями отбора пациентов. В этой части работы подробно освещены методы диагностики, в том числе с описанием применяемой в качестве лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией метода ренальной денервации, подробно изложены методы статистической обработки данных.

Глава «Результаты исследования» полностью посвящена изложению результатов описательного, сравнительного и корреляционного анализа, проведенных в строгом соответствии с основами статистической обработки данных. Материал изложен последовательно в соответствии с применяемыми методами диагностики и этапами наблюдения. Для упрощения восприятия результатов анализа количественные показатели представлены в таблицах и рисунках.

В заключительной главе проведен подробный анализ результатов исследования, подкрепленный знаниями патофизиологических аспектов артериальной гипертензии и данными многочисленных публикаций.

Личный вклад автора

Лично автором проведен отбор больных для исследования и выполнения процедуры ренальной денервации. Непосредственно автором выполнялось клиническое наблюдение больных на стационарном и амбулаторном этапах, суточное мониторирование

артериального давления и электрокардиограммы и интерпретация полученных данных. Проведено самостоятельное формирование базы данных, материалы которой были грамотно статистически проанализированы и отражены в работе лично автором. Результаты проведенного исследования изложены в статьях и тезисах, доложены на отечественных и зарубежных форумах. Имеется вклад в написание изданных по теме диссертации двух патентов РФ.

Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Результаты и положения выполненного диссертационного исследования имеют несомненное значение для здравоохранения и должны быть применены в практической деятельности терапевта и кардиолога как амбулаторного, так и стационарного звена. Рекомендованное более широкое использование метода МРТ сердца с контрастированием у пациентов с резистентной артериальной гипертензией позволит не только выявлять больных, подверженных риску кардиоваскулярных осложнений, но и своевременно корректировать медикаментозную терапию с целью предупреждения острой коронарной недостаточности. Вместе с тем, данные комплексного изучения структурно-функциональных изменений сердца позволят достоверно оценивать динамику кардиальных изменений после ренальной денервации, таким образом, являя еще один весомый аспект оценки эффективности проведенного эндоваскулярного лечения. Данный факт сделает возможным расценивать изолированный регресс кардиальных изменений вне зависимости от наличия должного снижения артериального давления, как самостоятельный положительный эффект ренальной денервации.

Вопросы по фактическому материалу и обсуждению данных рецензируемой работы

1. Ни у одного из пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией, участвующих в Вашем исследовании, в структуру терапии не входит спиронолактон, назначение которого в этой клинической ситуации можно рассматривать, согласно Европейским рекомендациям 2016 года. С чем это связано?
2. Вы исключили феохромоцитому как причину вторичной артериальной гипертензии, однако ее частота в структуре пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией мала, а гиперальдостеронизма, напротив, достигает 15%, какие методы проводились для его исключения?

3. Большое количество Ваших пациентов (более 70%) имели ожирение, проводилась ли им пульсоксиметрия для диагностики синдрома обструктивного апноэ сна, как самой частой причине рефрактерности течения артериальной гипертензии в целом и, особенно, у больных с ожирением?
4. Есть данные о большей эффективности ренальной денервации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, изучали ли Вы отдельно подгруппу этих пациентов?

Заключение

Диссертационная работа Ситковой Екатерины Сергеевны «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 законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой решены актуальные научно-практические вопросы кардиологии по изучению специфики поражения сердца у больных с резистентной артериальной гипертензией, представляющей группу пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска, а также изучению влияния современного эндоваскулярного метода лечения, ренальной денервации, на динамику кардиальных изменений с использованием высокотехнологичных методов диагностики. В работе решена актуальная задача современной кардиологии по изучению факторов, определяющих кардиопротективный эффект ренальной денервации, а также определены группы больных, имеющих приоритет в достижении лучшего структурно-функционального регресса патологических изменений миокарда.

Диссертационная работа по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положение ВАК о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации 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 искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

Отзыв на диссертацию составлен доктором медицинских наук Цыганковой Оксаной Васильевной, научным сотрудником лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института

терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»,
протокол №8 от 31.10.2017г.

На обработку персональных данных согласны.

Цыганкова Оксана Васильевна,
доктор медицинских наук
(14.01.05-кардиология, 14.01.02-эндокринология),
научный сотрудник лаборатории
клинических биохимических и
гормональных исследований
терапевтических заболеваний
НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
Тел. (383) 373-09-81, e-mail: office@iimed.ru



ПОДПИСЬ О. В. Цыганковой
УДОСТОВЕРЯЮ СПЕЦ
ПО КАДРАМ М. Н. ЕРЕМИНА