

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу А.Ю.Фальковской «Резистентная и контролируемая артериальные гипертонии, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа: оптимальная стратегия обследования и лечения на основе использования современных медицинских технологий», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Актуальность темы и связь её с планами развития медицинской науки и здравоохранения

По оценкам, более 1 миллиарда человек во всем мире страдают артериальной гипертонией (АГ) и более 9 миллионов ежегодных смертей могут быть связаны с такими осложнениями АГ, как инфаркт миокарда, инсульт и почечная недостаточность. Распространенность АГ постоянно растет, что увеличивает потребность в расширении вмешательств по снижению артериального давления (АД). Повышению заболеваемости АГ способствует и рост числа больных сахарным диабетом, патогенетически ассоциированным с развитием этого заболевания.

Медикаментозные препараты являются основой лечения АГ, но они могут иметь побочные эффекты и не переносятся всеми пациентами в необходимых терапевтических дозах. Кроме того, многие пациенты не всегда соблюдают назначенный им режим лечения. По оценкам, до 50% пациентов частично или полностью теряют приверженность в течение 1 года после начальной лекарственной терапии. В этих случаях девайсные методы лечения могут быть существенным дополнением и даже альтернативой медикаментозной терапии. Еще более важно это для лечения больных с резистентной формой заболевания, при которой постоянный прием 3 и более препаратов не приводит к достижению целевых уровней АД.

В патогенезе АГ существенное значение придается повышенной симпатической активности, причем особенно большое значение имеет симпатическая нервная система почек. Активация эфферентных почечных нервных волокон приводит к задержке соли и воды за счет стимуляции $\alpha 1$ -адренорецепторов, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы через $\beta 1$ -адренорецепторы, что способствует повышению системного АД. Высвобождение вазоактивных пептидов, присутствующих в почечных нервных волокнах, также контролируется эфферентными симпатическими волокнами. Через афферентные волокна почка сама влияет на системную симпатическую активность, что служит одним из механизмов формирования резистентности к проводимой терапии и неуклонному прогрессированию заболевания.

Эти данные послужили основанием для разработки новых перспективных методов снижения симпатической активности с использованием денервации почек. Данный подход, впервые представленный в качестве хирургического лечения гипертонии в прошлом веке, в настоящее время не применяется, поскольку в практику была введена эндоваскулярная денервация почечных артерий. После первых многообещающих результатов первоначальный энтузиазм по поводу новой терапевтической стратегии заметно ослаб, когда результаты фиктивного рандомизированного исследования Symplicity-HTN-3 не показали какого-либо значительного влияния на АД. Переносимость результатов этого исследования в клиническую практику на сегодняшний день кажется сомнительной. Два выполненных позднее рандомизированных шэм-контролируемых исследования с участием пациентов, не принимающих гипотензивные препараты (SPYRAL HTN-OFF MED) или продолжающих принимать лекарства (SPYRAL HTN-ON MED), продемонстрировали достоверное снижение уровней АД. Аналогичные результаты были получены при проведении рандомизированного шэм-контролируемого исследования с использованием ренальной денервации с катетерным ультразвуком (RADIANCE-HTN SOLO), применяемым в основных почечных артериях. Метод остается весьма перспективным, но, несомненно, нуждается в дальнейшем изучении. В связи с этим, в настоящее время актуальным является проведение исследований, не только констатирующих степень снижения АД, но и включающих определение механизмов терапевтического действия этой процедуры.

Одним из компонентов этого действия является влияние ренальной денервации на метаболические показатели, ассоциированные с симпатической гиперактивацией. Прежде всего, это касается сахарного диабета СД, наличие которого удваивает риск развития острого инфаркта миокарда и инсульта, ассоциировано с более высоким уровнем смертности и приводит к снижению ожидаемой продолжительности жизни в среднем на 8 лет по сравнению с популяцией.

В первых исследованиях, посвященных изучению эффективности ренальной денервации, помимо лучшего контроля АД, наблюдалось снижение уровня глюкозы натощак и повышение чувствительности к инсулину. Это улучшение гликемического контроля, вероятно, является результатом уменьшения активности симпатической нервной системы и сопровождается снижением инсулинорезистентности. Однако последние результаты исследования DREAMS-Study¹⁵, не обнаружили изменений показателей глюкозы крови натощак и средней чувствительности к инсулину. Следовательно, для того, чтобы сделать какой-либо определенный вывод, о клинической значимости ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом необходимо проведение

дополнительных исследований с изучением патофизиологических особенностей данной группы пациентов и определением механизмов, лежащих в основе терапевтического действия процедуры.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты выполненного исследования имеют несомненную научную новизну. Автором впервые представлена подробная характеристика комплекса метаболических, нейроэндокринных нарушений, изменений провоспалительных факторов, показателей эндотелиальной дисфункции, адипокинового дисбаланса и профибротического состояния у больных резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Приоритетными являются данные, свидетельствующие, что выявленные метаболические изменения ассоциируются с характером патологических изменений органов мишеней, более тесно, чем степень повышения АД. Использование МРТ сосудов с контрастированием впервые позволило обнаружить признаки низкоинтенсивных воспалительных изменений почечных артерий. Проведение денервации почечных артерий сопровождалось выраженным и длительно сохраняющимся снижением уровней АД, коррелирующим с уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, хронического субклинического воспаления, в том числе стенок почечных артерий и снижением уровня матриксной металлопротеиназы 9 типа.

Весьма примечательно, что это сопровождалось повышением натрийуреза и диуреза, а у части больных значительным улучшением показателей углеводного обмена. В этой связи особенно важно отметить, что согласно данным, полученных диссертантом, выраженность гипотензивного действия ренальной денервации у больных с резистентной АГ в сочетании с СД зависит от исходных показателей водно-солевого баланса, состояния артериальной стенки по данным контрастной МРТ ангиографии, уровня биомаркеров сосудистого фиброза, провоспалительных цитокинов и степени выраженности симпатической гиперактивации.

Положительная динамика изменений органов мишеней эффектов ренальной денервации коррелирует со степенью снижения показателей хронического низкоинтенсивного воспаления без четкой связи с выраженностью гипотензивного действия процедуры. Диссертантом впервые показано, что у больных резистентной АГ в сочетании с СД проведение ренальной денервации в дистальных отделах почечных артерий оказывает более выраженное гипотензивное действие без негативного влияния на функцию почек.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Методический уровень работы высокий. Обращает внимание значительный объем клинического материала. Научные положения и выводы диссертационной работы основаны на значительном объеме клинического материала, хорошо продуманном дизайне исследований и высокой информативности специальных методов, использованных в работе. Автором корректно сформированы 4 группы пациентов, в зависимости от особенностей нарушений показателей углеводного обмена и эффективности коррекции АД. Это позволило диссертанту достоверно определить самостоятельное значение метаболических, нейроэндокринных и провоспалительных факторов в развитии патологических изменений органов-мишеней у больных контролируемой и резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа.

Определение длительной, до 2 лет наблюдения динамики изучаемых показателей в сопоставлении с изменениями степени выраженности патологических изменений органов мишеней обеспечило высокую степень достоверности результатов исследования. Использованные в работе методы статистического анализа достаточно информативны. Работа хорошо иллюстрирована графиками и таблицами. Сформулированные в работе выводы и научные положения логично вытекают из полученных результатов и являются обоснованными.

По материалам диссертации опубликовано 19 статей в рецензируемых журналах, 1 глава в монографии, получен один патент, результаты были представлены на ведущих российских и зарубежных конференциях и съездах.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов

Полученные результаты характеризуются высокой значимостью для науки и практики. Автором четко обозначены нарушения нейроэндокринной регуляции у больных резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа.

Им впервые описаны признаки адипокинового дисбаланса, хронического низкоинтенсивного воспаления, эндотелиальной дисфункции и профибротического состояния в сопоставлении с особенностями формирования структурно-функциональных изменений органов-мишеней у больных резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа. Это позволило автору получить приоритетные данные о роли негемодинамических факторов в формировании органной патологии у данной группы больных.

При проведении ренальной денервации впервые дана сравнительная оценка эффективности и безопасности в отношении функции почек стандартной и дистальной

методик у больных с резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа и убедительно показаны преимущества проведения вмешательства в дистальных отделах почечных артерий.

Не менее важно отметить, что при проведении ренальной денервации была обнаружена зависимость уменьшения степени выраженности патологических изменений органов мишеней от характера изменений метаболических показателей. Эти результаты служат основанием для более глубокого понимания механизмов терапевтического действия ренальной денервации и вместе с тем они, несомненно, будут способствовать более эффективному использованию процедуры в клинике для лечения больных с резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа.

Это полностью относится и к впервые созданной модели прогнозирования эффективности ренальной денервации. Комплексная оценка исходных показателей суточного мониторирования АД, концентрации биомаркеров фиброза и симпатической активности повышает эффективность отбора больных резистентной АГ в сочетании с СД 2 типа на процедуру ренальной денервации и позволяет прогнозировать реализацию антигипертензивных и органопротективных эффектов вмешательства.

Использование обозначенных предикторов гипотензивной и органопротективной эффективности ренальной денервации в клинической практике позволит оптимизировать процедуру отбора больных на проведение вмешательства, что, несомненно, повысит эффективность его проведения.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием типа учреждений, где их целесообразно внедрять.

Результаты и выводы исследования могут найти применение в кардиологических клиниках и учреждениях при обследовании и лечении больных резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа. Разработанные автором схема обследования и формула прогнозирования эффективности ренальной денервации доступны для практического использования в учреждениях кардиологического профиля. Кроме того, их применение будет способствовать улучшению работы врачей кардиологов и терапевтов амбулаторно-поликлинического звена.

Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах

Результаты работы могут использоваться в педагогической и научно-практической деятельности на кафедрах кардиологии и эндокринологии ВУЗов Минздрава России.

Они также рекомендуются для включения в программу обучения на курсах повышения квалификации специалистов в области кардиологии, эндокринологии и эндоваскулярной хирургии.

Личный вклад соискателя

Формулировка гипотезы исследования, разработка концепции и дизайна его проведения, изучение и анализ литературы, определение критериев включения больных и отбор пациентов для участия в исследовании, формирование баз данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, подготовка тезисов, написание статей, подготовка патента и докладов проводились лично автором.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа А.Ю.Фальковской «Резистентная и контролируемая артериальная гипертензия, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа: оптимальная стратегия обследования и лечения на основе использования современных медицинских технологий», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема, а именно, сформулирована новая концепция особенностей патогенеза и механизмов формирования органических нарушений у пациентов с сочетанием резистентной АГ и сахарным диабетом 2 типа. Определены клинико-биохимические показатели, определяющие выраженность гипотензивного действия ренальной денервации, установлена зависимость органопротективной эффективности эндоваскулярного вмешательства от динамики нейроэндокринных показателей и провоспалительных факторов. Идентифицированы негемодинамические показатели, коррелирующие с положительной динамикой морфо-функциональных изменений органов мишеней. Использование комплекса признаков, имеющих предикторное значение, позволяет оптимизировать отбор больных для применения высокотехнологичных методов лечения. Повышение эффективности вмешательства позволяет более широко использовать метод ренальной денервации в клинической практике.

Актуальность темы исследования, высокий методический уровень работы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов, обоснованность сформулированных автором выводов и научных положений позволяют сделать заключение о соответствии диссертационной работы Аллы Юрьевны Фальковской п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 01.10.2018 г. № 1168)) ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела ангиологии, главный научный сотрудник
Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Москва,
доктор медицинских наук, профессор



Карпов Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. Тел.: +7 (495) 150-44-19, <https://cardioweb.ru>, Yuri_Karpov@inbox.ru.

Подпись, учёное звание Карпова Ю.А. заверяю
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Москва,
доктор медицинских наук



Скворцов Андрей Александрович

1.03.2021