



«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН



А.О. Конради

« 05 » 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Фальковской Аллы Юрьевны на тему «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 (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим модифицируемым сердечно-сосудистым фактором риска, определяя инвалидизацию и смертность взрослого населения во всём мире и в Российской Федерации, приводя к значимым экономическим потерям. Распространенность АГ увеличивается, а контроль артериального давления (АД), несмотря на широкий спектр антигипертензивных средств, остается низким. Достижение увеличения продолжительности жизни и целевых показателей федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» к 2030 году без

оптимизации подходов к профилактике и лечению АГ представляется трудно выполнимой задачей.

Сочетание АГ и сахарного диабета 2 типа ассоциируется с многократным увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений и резистентной АГ. Вместе с тем особенности фенотипа резистентной АГ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и закономерности поражения органов-мишеней остаются недостаточно изученными. Предполагается, что сочетание АГ и сахарного диабета изменяет патогенез органного поражения, однако, результаты исследований немногочисленны и противоречивы.

Большое значение в патогенезе АГ придается повышению тонуса симпатической нервной системы. Симпатическая денервация почек у значительного числа пациентов с резистентной АГ приводит к выраженному снижению АД, органопротективным эффектам. При этом, антигипертензивная эффективность процедуры существенно варьирует, а вопросы патогенетических механизмов лечебного действия процедуры и степени выраженности ее органопротективных и плеiotропных эффектов в группе пациентов с резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа остаются открытыми, поскольку в большинстве исследований эффекты ренальной денервации изучались у пациентов без сахарного диабета или ограничивались динамикой показателей углеводного обмена.

Кроме того, имеющиеся работы были выполнены при вмешательстве на проксимальных отделах почечных артерий, в то время как дистальная методика ренальной денервации обеспечивает наиболее полную десимпатизацию. Несмотря на потенциальные риски повреждения почек у больных резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом, безопасность дистальной методики денервации изучена недостаточно.

Ограниченны данные об особенностях клинического и нейроэндокринного статуса, выраженности антигипертензивного ответа на ренальную денервацию у пациентов с сахарным диабетом и рефрактерной АГ, имеющих наиболее высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, работа Фальковской А.Ю., посвящённая изучению закономерностей формирования повреждений органов-мишеней при резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и разработке оптимальной стратегии обследования и высокотехнологичного лечения на основе воздействия на локальные компоненты симпатической нервной системы, является актуальной для медицинской науки и практики.

Связь выполненной работы с планом научных исследований

Диссертационная работа является фрагментом реализации научно-исследовательской задачи в рамках темы НИР основного плана НИИ кардиологии Томского НИМЦ «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты» (№ гос. регистрации: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015) и поисковой научной темы «Разработка и внедрение новых высокотехнологических подходов к диагностике, персонализированной профилактике и терапии социально значимой кардиологической патологии» (№ гос. регистрации: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа соответствует общепринятым этическим принципам и выполнена на высоком методическом уровне. Высокая степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных автором, определяется достаточным количеством наблюдений (333 пациента); четко сформулированными критериями включения/исключения; дизайном исследования – поперечного сравнительного четырёх групп пациентов с АГ в зависимости от контроля АД и наличия сахарного диабета и проспективного интервенционного исследования эффективности и безопасности ренальной денервации, в

рамках которого было проведено двойное слепое сравнительное исследование двух методов ренальной денервации; применением комплекса современных клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования, включая измерение офисного и среднесуточного артериального давления, лучевую и томографическую диагностику состояния органов-мишеней (сердца, почек, головного мозга, периферических и внутриорганных артерий), лабораторную оценку метаболических, нейрогуморальных, трофических факторов, цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции, сосудистого роста и фиброза; Используемые в работе методы статистической обработки материала соответствуют поставленным задачам.

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы аргументированы и основаны на фактических данных, полученных в ходе исследования, отражены в многочисленных российских и зарубежных публикациях.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Результаты выполненного исследования имеют несомненную научную новизну. Автором выполнено комплексное клинико-инструментальное исследование, в результате которого обнаружены патогенетические особенности резистентной и рефрактерной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, выявлены патофизиологические закономерности поражения органов-мишеней, определены механизмы реализации антигипертензивных, органопротективных и плеiotропных эффектов ренальной денервации.

На основе полученных данных сформулирована концепция, согласно которой гормонально-метаболический статус, адипокиновый дисбаланс, хроническое низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальная дисфункция и профибротическое состояние оказывают самостоятельное влияние на формирование патологических изменений органов-мишеней у пациентов с

резистентной АГ и сахарным диабетом 2 типа и, что особенно важно, их динамика под влиянием ренальной денервации в значительной степени определяет органопротективную эффективность вмешательства.

Автором установлено, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа и рефрактерной АГ отличаются от пациентов с неконтролируемой резистентной АГ более выраженными нарушениями метаболического профиля и эндотелиальной функции, а также лучшим ответом на ренальную денервацию.

Диссертантом убедительно показаны преимущества проведения ренальной денервации в дистальных отделах почечных артерий: более выраженное снижение уровней АД при сопоставимом профиле безопасности в отношении функции почек.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

В диссертационной работе Фальковская А.Ю. представила обоснование резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа как особого фенотипа АГ со специфическими характеристиками нейроэндокринного, адипокинового и цитокинового профиля, описала механизмы формирования поражения органов-мишеней, Полученные результаты имеют несомненную значимость, поскольку открывают новые возможности таргетной терапии с целью более полной органопротекции.

Автором продемонстрированы антигипертензивные, органопротективные и плейотропные эффекты ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ и сахарным диабетом 2 типа. Документировано улучшение периферической вазореактивности, уменьшение выраженности МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки почечных артерий, отсутствие ухудшения мозгового кровотока и прогрессирования ишемических повреждений головного мозга, улучшение состояния центральной гемодинамики, повышение сократительной функции левого

желудочка, а также регресс гипертрофии левого желудочка и улучшение функции почек у части пациентов.

В проспективном исследовании с течение 2 лет наблюдения показаны сопоставимый профиль безопасности и нефропротективная эффективность стандартной и анатомически оптимизированной методик ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ и сахарным диабетом 2 типа.

Разработан и предложен к практическому применению способ отбора больных резистентной АГ и сахарным диабетом 2 типа на проведение процедуры симпатической денервации почечных артерий, защищенный авторским свидетельством об изобретении (Патент РФ 2658476 от 26.06.2017). Обоснована необходимость комплексной оценки исходных показателей суточного мониторирования АД, концентрации биомаркеров фиброза и симпатической активности с целью прогнозирования целесообразности проведения процедуры денервации почечных артерий для снижения АД, что повысит эффективность отбора пациентов для эндоваскулярного вмешательства.

Структура и объем диссертации, оценка содержания и ее завершенности в целом

Диссертационная работа Фальковской А.Ю. является завершенным научным трудом, в котором достигнуты сформулированные автором цель и задачи исследования. Оформление диссертации соответствует государственным стандартам и требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертация написана хорошим литературным языком, изложена на 395 страницах компьютерного текста, имеет традиционную структуру: введение, главы, включающие обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, состоящий из 510 источников, из них 81

отечественных и 429 иностранных. Работа иллюстрирована 78 рисунками, 78 таблицами, 3 приложениями.

Полнота опубликования результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты диссертационной работы Фальковской А.Ю. отражены в 138 публикациях, в том числе в 19 статьях в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 9 из которых опубликованы в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 1 патент. Основные научные положения диссертационной работы были представлены на ведущих российских и международных конгрессах и конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертационной работы

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, изложен на 50 страницах, проиллюстрирован 15 таблицами и 32 рисунками.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Идентифицированные автором новые предикторы антигипертензивной и органопротективной эффективности ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ и сахарным диабетом 2 типа могут быть использованы в практическом здравоохранении при отборе больных для вмешательства. Представленная в работе модель прогнозирования эффективности ренальной денервации у больных резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа обладает высокой информативностью и может быть рекомендована для внедрения в практическую деятельность кардиологов, терапевтов, эндокринологов.

Результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, могут использоваться в образовательных

учреждениях высшего образования для преподавания в рамках дисциплин «кардиология», «эндокринология», «эндоваскулярная хирургия» на додипломном и последипломном уровнях медицинского образования.

Личный вклад соискателя

Фальковская А.Ю. принимала непосредственное участие в планировании исследования, отборе больных для включения в исследование, их клинической курации или консультировании, самостоятельно проводила формирование информационных баз данных, статистическую обработку материала и анализ полученных результатов.

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Имеется ряд несущественных замечаний и комментариев.

В критериях включения /исключения не указаны сопутствующие хронические воспалительные заболевания, наличие которых могло существенно повлиять на оценку воспалительного статуса пациентов.

Важной проблемой резистентной АГ является оценка приверженности пациента к терапии, а значит и верификация истинно резистентной формы заболевания. В тексте диссертации имеются указания на оценку приверженности к терапии со слов пациента. В процессе публичной защиты целесообразно прокомментировать этот аспект.

При написании обзора литературы автор сосредоточился на дискуссионных и не исследованных моментах (хотя в целом библиография диссертации очень впечатляет), между тем, проблеме резистентной АГ в течение последних десятилетий посвящено очень большое количество оригинальных и обзорных работ.

Использование терминологии «АГ у пациентов с сахарным диабетом» или «АГ в сочетании с сахарным диабетом» представляется более оправданным, чем «АГ, ассоциированная с сахарным диабетом».

В порядке научной дискуссии представляется важным заслушать ответы автора на следующие вопросы:

1. Не связано ли обнаружение низкоинтенсивного воспаления у пациентов с резистентной АГ и сахарным диабетом с более частым присутствием у них атеросклеротических изменений в магистральных сосудах и клинически выраженной ИБС?
2. Возможно ли, что пациенты с рефрактерной АГ в сочетании с сахарным диабетом демонстрируют более выраженный эффект снижения АД после ренальной денервации в связи с тем, что исходно у них регистрировалось более высокое АД?
3. Каковы ограничения Вашего исследования?

Следует подчеркнуть, что указанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и ни в коей мере не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы и не снижают ее научно-практическую ценность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Фальковской Аллы Юрьевны на тему «Резистентная и контролируемая артериальные гипертонии, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа: оптимальная стратегия обследования и лечения на основе использования современных медицинских технологий», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Мордовина Виктора Федоровича, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенного анализа решена актуальная научная проблема оптимизации стратегии обследования и высокотехнологичного лечения на основе воздействия на локальные компоненты симпатической нервной системы у

пациентов с резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, что имеет важное значение для кардиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Фальковской Аллы Юрьевны соответствует всем критериям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. №723; 21.04.2016 г. №335; 02.08.2016 г. №748; 29.05.2017 г. №650; 28.08.2017 г. №1024; 01.10.2018 г. №1168), которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, протокол №2 от 12 февраля 2021 года.

Начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, заведующий кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Светлана Вадимовна Виллевальде

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

Адрес организации: 197341, г. Санкт Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Телефон: +7 (812) 702-37-02

Адрес электронной почты, e-mail: fmre@almazovcentre.ru

Web-сайт организации: <http://www.almazovcentre.ru>

Подписи профессора, доктора медицинских наук С.В. Виллевальде заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Александр Олегович Недошивин