

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу 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.

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

Артериальная гипертензия продолжает занимать лидирующие позиции в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, значимо повышая риск таких неблагоприятных событий, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, терминальная почечная недостаточность и смерть. Высокая распространённость АГ во всём мире, составляющая в среднем 30-45%, в сочетании с низким качеством лечения приводят к огромным экономическим потерям. Старение населения, увеличение распространённости малоподвижного образа жизни, ожирения и сахарного диабета рассматриваются в числе факторов, благодаря которым число больных АГ со временем будет прогрессивно возрастать, а лечение осложнений этого заболевания станет бременем для любого государства. Ещё одной глобальной проблемой национальных систем здравоохранения всех стран мира является пандемия сахарного диабета и нарастание связанных с ним тяжёлых осложнений, влекущих за собой значительные экономические затраты. По данным эпидемиологического исследования NATION распространённость в Российской Федерации диагностированного СД составляет около 2,8% населения страны, из них более 90% приходится на СД 2 типа. Однако истинная распространённость СД почти в 2 раза выше и составляет 5,4%. Наиболее частыми осложнениями СД являются заболевания сердечно-сосудистой системы, и до 60% больных диабетом умирает именно от кардиоваскулярных, а не от непосредственно диабет-обусловленных осложнений [7]. Следует отметить, что высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у больных СД во многом определяется частым сочетанием СД с АГ, которое имеет место у 60- 80% больных и служит фактором риска развития резистентных форм АГ. В связи с этим разработка оптимальных стратегий обследования и лечения данной категории больных вполне обоснованно можно отнести к одним из приоритетных направлений медицинской науки и здравоохранения.

В последние годы определённо усилился интерес к роли симпатической нервной системы в патогенезе АГ. В значительной степени это обусловлено появлением данных свидетельствующих, что симпатическая дисфункция способствует возникновению и последующему прогрессированию патологических изменений органов мишеней. Кроме того, достаточно хорошо известна тесная ассоциация между симпатической гиперактивацией и нарушениями углеводного обмена, включая сахарный диабет, появление которого также способствует увеличению степени выраженности органных нарушений.

Возрастающее значение актуальности проблемы вегетативной дисфункции у пациентов с АГ объясняется также тем, что в последние годы появились возможности воздействия на локальные компоненты с помощью транскатетерных методик. Результаты ранее выполненных исследований по изучению эндоваскулярной ренальной денервации были неоднозначны, однако два недавно проведённых рандомизированных шэм-контролируемых исследования с участием пациентов, не принимающих гипотензивные препараты (SPYRAL HTN-OFF MED) или продолжающих принимать лекарства (SPYRAL HTN-ON MED), показали, что проведение вмешательства значительно снижает офисное и среднесуточное АД. Другое недавнее рандомизированное шэм-контролируемое исследование с участием пациентов, не получающих лекарства, также выявило высокую гипотензивную эффективность ренальной денервации с катетерным ультразвуком (RADIANCE-HTN SOLO), применяемым в основных почечных артериях. Эти исследования снова стимулировали интерес к использованию высокотехнологичных методов лечения пациентов с АГ, однако для определения места этих вмешательств в клинической практике несомненно требуется проведение дополнительных исследований. Существенное значение при этом имеет углубленное изучение возможных механизмов гипотензивного действия используемых процедур, что, несомненно, будет способствовать их более эффективному применению. Комплексные исследования такого рода до настоящего времени не проводились, в связи этим тема выполненного исследования является высоко актуальной.

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

В ходе диссертационного исследования получены новые, во многом приоритетные научные результаты. Автором впервые описаны особенности изменений нейрогуморальных, метаболических и иммуновоспалительных показателей у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Особенно важно отметить, что диссертантом обнаружены четкие корреляции между комплексом

выявленных метаболических изменений и особенностями формирования структурно-функциональной патологии органов мишеней. Научная и практическая значимость этих результатов убедительно раскрывается в разделах работы, посвященных использованию современных транскатетерных методик для лечения пациентов с медикаментозно неконтролируемой АГ в сочетании с сахарным диабетом. Вдумчивый анализ выявленных закономерностей позволил диссертанту сформулировать новую в научном отношении и очень значимую для клинической кардиологии концепцию, согласно которой использование ренальной денервации, наряду с понижением уровней АД, оказывает выраженное органопротективное влияние, коррелирующее с уменьшением эндотелиальной дисфункции, ослаблением профибротического состояния, положительной динамикой адипокинового комплекса, снижением содержания в крови провоспалительных цитокинов. Представляются весьма значимыми приведенные в диссертации данные, свидетельствующие, что уменьшение степени выраженности патологических изменений органов мишеней коррелирует с динамикой биохимических показателей в большей степени, чем с понижением уровней АД. Более того, у некоторых пациентов, относящихся к числу нереспондеров была обнаружена регрессия гипертрофии левого желудочка, тесно связанная с положительной динамикой нейрогуморальных и иммуновоспалительных показателей.

Несомненное научное и практическое значение имеют данные, свидетельствующие, что проведение ренальной денервации в дистальных отделах почечных артерий у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом приводит к более значительному гипотензивному и органопротективному действию процедуры. Представленная в диссертации модель прогнозирования результатов вмешательства имеет существенное значение для оптимизации показаний к использованию эндоваскулярных способов лечения АГ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Научные положения и выводы диссертационной работы основаны на значительном объеме клинического материала, четко спланированном дизайне исследования и высокой информативности использованных в работе методов исследования, позволившими автору целостно оценить картину патологических процессов от уровня биомаркеров до структуры и функции органов и систем. Разделение больных на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, а также качества контроля АД позволили адекватно определить роль метаболических и гемодинамических факторов в развитии

патологических изменений со стороны органов-мишеней у больных контролируемой и резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа.

Все положения подтверждаются таблицами и иллюстрационным материалом. Статистически анализ выполнен корректно, с использованием современных подходов. Сроки наблюдения после вмешательства (до 2-х лет) достаточны для оценки его эффективности. Сформулированные в диссертации рекомендации логично вытекают из полученных результатов и выводов исследования.

По теме диссертации опубликовано 19 статей в рецензируемых журналах, 1 глава в монографии, получен один патент, результаты представлялись на ведущих российских и зарубежных конференциях.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов

Несомненной значимостью для медицинской науки являются новые данные, характеризующие клинические, метаболические, нейроэндокринные и иммуновоспалительные особенности резистентной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Изучен комплекс гемодинамических и негемодинамических факторов, вовлечённых в патогенез органных повреждений у этой группы больных, что в дальнейшем может стать основой таргетной терапии. К числу таких факторов, следует отнести комплекс метаболических, нейроэндокринных и провоспалительных маркеров, эндотелиальной дисфункции, адипокинового дисбаланса и профибротического состояния. В результате проведённого исследования показано значение эндоваскулярного технологий в лечении больных АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, позволяющих не только достигать целевых значений АД, но и обеспечивать обратное развитие поражений органов-мишеней. Полученные данные о нефропротективных эффектах дистальной ренальной денервации позволят более полно использовать эту методику в клинической практике, в том числе с целью предупреждения прогрессирования почечной дисфункции. Идентифицированные предикторы гипотензивной и органопротективной эффективности ренальной денервации, а также разработанная модель отбора больных на эту процедуру позволят улучшить результаты лечения.

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

Результаты и выводы исследования могут найти широкое применение в клинической практике при обследовании и выборе тактики лечения больных резистентной АГ в сочетании с СД 2-го типа. Предложенные автором алгоритм обследования и формула прогнозирования эффективности ренальной денервации у больных с этими заболеваниями могут стать полезным инструментом в работе учреждений

кардиологического профиля, а также врачей-терапевтов и эндокринологов амбулаторно-поликлинического звена.

Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах

Результаты работы могут быть рекомендованы к включению в программу обучения на курсах повышения квалификации специалистов в области кардиологии, эндокринологии и эндоваскулярной хирургии, а также использованы в педагогической и научно-практической деятельности на кафедрах кардиологии и эндокринологии ВУЗов Минздрава России.

Личный вклад соискателя

Разработка общей концепции и дизайна исследования, изучение и анализ литературы, отбор больных для участия в исследовании, формирование баз данных, статистическая обработка материала его анализ, написание тезисов, статей, подготовка патента и докладов проводились лично автором.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п. 9 «Положения» ВАК, написана грамотным литературным языком. Принципиальных замечаний нет.

При анализе данной работы возникли следующие вопросы:

1. Как и где в процессе скрининга в исследование исключались вторичные формы артериальной гипертонии?
2. Критерием исключения из вашего исследования стали пациенты с тяжелым сахарным диабетом. А сколько среди них было пациентов с резистентной гипертонией? Могут ли в этой группе быть показания к ренальной денервации?
3. Среди больных с резистентной гипертонии в обеих группах было наиболее выраженное ожирение. Как это повлияло в дальнейшем на отбор больных на ренальную денервацию?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа 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, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема, а именно, сформирована новая концепция значимой роли нейроэндокринных и провоспалительных

факторов в генезе патологических изменений органов мишеней у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, определены стратегии обследования и высокотехнологичного лечения этих пациентов, выявлены предикторы антигипертензивной и органопротективной эффективности ренальной денервации, расширяющие перспективы использования этого метода в клинической практике, что имеет существенное значение для медицины.

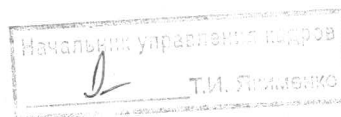
По актуальности исследуемой проблемы, объему материала, методическому уровню, новизне, обоснованности научных положений и выводов, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Фальковской Аллы Юрьевны соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» п.9 «Положения 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 её автор, Фальковская Алла Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
профессор кафедры терапии и общей врачебной практики
с курсом дополнительного профессионального обучения
Чумакова Галина Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г.Барнаул, пр.Ленина, 40. Тел.: +7 (3852) 368-848, <https://www.agmu.ru>, rector@agmu.ru; g.a.chumakova@mail.ru.

Подпись, учёное звание Чумаковой Г.А. заверяю



1.03.2021

