

УТВЕРЖДАЮ

/ Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

по учебной и научной работе

доктор медицинских наук профессор

Б.Н. Котив

«04» 03 2021 г.
рег. № 5/16/ 197

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Панариной Светланы Алексеевны «Биомаркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией и их динамика после процедуры ренальной денервации», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Появление в последние годы таких понятий как кардиоренальный континуум или кардиоренальное взаимодействие способствовало дальнейшему, более углубленному развитию научного интереса в области взаимодействия поражения почек при артериальной гипертензии. Данные многочисленных исследований подтверждают наличие ассоциации альбуминурии и сниженной функции почек с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. Представленное Панариной С.А. диссертационное исследование направлено на поиск подходов к раннему выявлению изменений почек при артериальной гипертензии как одного из факторов риска, ассоциированного с развитием хронической болезни почек, высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, а также на поиск ближайших и долгосрочных эффектов процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов, в том числе и в результате резкого снижения уровня артериального давления у пациентов с выраженным поражением органов-мишеней. Несмотря на большое количество исследований, посвященных поиску новых биомолекул ранних почечных изменений, был достигнут лишь ограниченный прогресс в контексте их внедрения в повседневную клиническую практику. Равно как и результаты немногочисленных экспериментальных и клинических, в том числе sham-контролируемых, клинических испытаний по теме эффективности и безопасности применения ренальной денервации в лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией ограничены, противоречивы,

остаются малоизученными и нуждаются в уточнении.

Учитывая социально-экономическую значимость хронической болезни почек различной этиологии, в том числе в результате гипертензивной нефропатии, полученные в настоящем исследовании данные о субклинических изменениях почек у больных с разными стадиями артериальной гипертензии с использованием молекул, отражающих альтерации разных компартментов почки (клубочков и канальцев), а также их прямые взаимосвязи с системной и внутрпочечной сосудистой жесткостью представляют огромный интерес не только для клинической практики, но и для развития представлений о патофизиологии дисфункции почек при артериальной гипертензии. Автором проиллюстрированы также данные об изменениях расчетной скорости клубочковой фильтрации, цистатина С, тубулярных маркеров и эндотелиальной функции на фоне стойкого и выраженного снижения уровня артериального давления после процедуры ренальной денервации в течение 2 лет наблюдения, что может стать основой для более детального формирования групп пациентов, для которых данная процедура может стать небезопасной.

Диссертационная работа С.А. Панариной выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Таким образом, работа Панариной С.А., посвященная изучению ранних биомаркеров поражения почек у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии, их взаимосвязей с показателями как системной, так и внутрпочечной сосудистой жесткости и их динамике после процедуры ренальной денервации, является актуальной с научной и практической точки зрения.

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

В представленной работе впервые была проведена оценка субклинических изменений почек у больных в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии при помощи альтернативных биомаркеров в сравнении со стандартными параметрами оценки состояния почек. Выявлено, что цистатин С сыворотки крови и уровень L-FABP в моче являются наиболее ранними биомаркерами субклинического поражения почек при артериальной гипертензии, повышаясь уже у пациентов с умеренной артериальной гипертензией.

Продемонстрировано, что уровень цистатина С сыворотки крови и L-FABP в моче не только отражают тяжесть изменений почечной ткани, но также являются косвенными показателями повреждения сосудистой стенки, повышенной системной и внутрпочечной сосудистой жесткости вследствие длительного воздействия высокого уровня артериального давления, что позволяет выявить начальные признаки повреждения почки и сосудов как органов-мишеней при данной патологии.

В работе показано, что уровни KIM-1 и NGAL в моче могут служить косвенными показателями повышенной системной сосудистой жесткости только у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.

Выявлено, что несмотря на достаточно стойкий и выраженный антигипертензивный эффект после проведения операции радиочастотной абляции почечных симпатических нервов, уже через 3 и 6 месяцев наблюдения у данных пациентов отмечается повышение всех исследуемых биомаркеров поражения почек и снижение функции почек, а через 1 и 2 года наблюдения происходит ухудшение эндотелиальной функции, связанное с резким и агрессивным снижением уровня артериального давления, что может свидетельствовать о повреждении сосудистой стенки, в том числе и клубочков почек, и увеличении сердечно-сосудистого риска в дальнейшем.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Включение в диагностическую панель обследования лиц с артериальной гипертензией определение уровня цистатина С сыворотки крови, L-FABP мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации, в том числе и по уровню цистатина С, позволит на более раннем этапе выявлять начальные признаки поражения почек и его прогрессирование в результате воздействия высокого уровня артериального давления, а также оценить прогностическое значение изучаемых биомаркеров с разработкой диагностических алгоритмов для выявления лиц высокого риска поражения почек и своевременно применить необходимую антигипертензивную и нефропротективную терапию.

Определение уровня NGAL и KIM-1 в моче может помочь в оценке тяжести повреждения почек у пациентов с уже существующей гипертензивной нефропатией при тяжелой и резистентной артериальной гипертензии.

Использование альтернативных показателей функции почек (цистатина С в сыворотке крови, уровня L-FABP и KIM-1 в моче) перед выполнением процедуры ренальной денервации позволит сформировать группы пациентов, у которых данная процедура может оказаться небезопасной в отношении функции почек и поражения органов-мишеней, а в дальнейшем сформировать более четкие критерии отбора пациентов для ее выполнения.

Структура и содержание работы

Диссертационное исследование Панариной С.А., выполненное по специальности 14.01.05 – кардиология, полностью соответствует этой дисциплине. Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется дизайном исследования, четко сформулированными критериями формирования групп пациентов, размером выборки (126 человек), достаточным для выявления статистических закономерностей. В работе использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные

методы исследования. Для анализа полученных результатов использованы адекватные методы статистической обработки при помощи пакета математических программ SPSS (версия 20.0), а также грамотная интерпретация полученных данных.

Форма и способ изложения материалов исследования соответствует требованиям к научным работам. Работа написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком, изложена на 182 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 18 таблицами и 12 рисунками. Список литературы представлен 243 источниками, из них 16 отечественных и 227 иностранных.

Рассматриваемая диссертация имеет последовательное изложение материалов. Во введении автором на современном уровне знаний изложена актуальность выбранной темы научного исследования, четко сформулирована цель работы, конкретизированы все 3 задачи исследования, описана научная новизна полученных результатов, их прикладное значение.

В главе 1 автор показал современный уровень библиографического поиска, подробно анализирует данные литературы по теме диссертационной работы. В главе 2 представлена клиническая характеристика пациентов, подробно использованные методы исследования. Глава 3 посвящена результатам собственных исследований, которые представлены последовательно, в соответствии с поставленными задачами. Описание взаимосвязи резкого или избыточного снижения уровня артериального давления с повышением всех исследуемых биомаркеров спустя долгосрочный период наблюдения после проведения ренальной денервации демонстрирует значимость оценки более ранних показателей структурно-функциональных изменений почек у пациентов с резистентной гипертензией и уже существующим выраженным поражением органов-мишеней. В главе 4 автор сопоставляет собственные результаты с данными отечественных и зарубежных авторов, критически осмысливает существующие и предложенные ранее показатели оценки функции почек у пациентов с различной степенью тяжести артериальной гипертензии, формулирует ограничения проведенного исследования, обозначает перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы работы логично следуют из полученных результатов исследования, соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты выполненного исследования. Практические рекомендации конкретны, основаны на полученных результатах, могут быть реализованы в реальной клинической практике.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями и полностью отражает содержание диссертации.

По теме диссертации всего опубликовано 30 печатных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки

Российской Федерации для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 26 тезисов в отечественных и зарубежных сборниках трудов научных конференций. Опубликованные работы полностью отражают результаты исследования. Диссертационное исследование имеет все признаки самостоятельной работы.

Таким образом, изучение фактического материала диссертации показало, что исследование проведено адекватными методами, полученные данные достоверны, их объем, качество и способы статистической обработки достаточны для решения поставленных задач.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Панариной С.А. могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе программ высшего профессионального образования по медицинским специальностям в рамках дисциплины «кардиология», а также при подготовке учебной и учебно-методической литературы. Целесообразно применение полученных данных в работе специалистов практического здравоохранения. Полученные автором данные могут быть использованы для более детального составления критериев отбора пациентов с артериальной гипертензией для безопасного проведения процедуры ренальной денервации, а также расширить диагностическую панель биомаркеров раннего изменения функции почек при артериальной гипертензии для выявления лиц с высоким риском поражения почек и своевременного применения необходимой антигипертензивной и нефропротективной терапии

Замечания к работе

В качестве замечания к работе следует отметить, что в исследование не была включена контрольная группа пациентов с резистентной артериальной гипертензией с проведением sham-процедуры. Указанное замечание не влияет на общую положительную оценку работу и не снижают ее научно-практическую ценность.

Заключение

Диссертация Панариной Светланы Алексеевны «Биомаркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией и их динамика после процедуры ренальной денервации», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной для кардиологии задачи – поиска альтернативных кандидатов на роль более ранних биомаркеров поражения почек при различной степени артериальной гипертензии и оценки их динамики при резком снижении уровня артериального давления после проведения радиочастотной абляции почечных симпатических нервов у

пациентов с артериальной гипертензией высокого риска.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г., № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания № 3 от 02 марта 2021 года.

Начальник кафедры военно-морской терапии
доктор медицинских наук профессор
Заслуженный врач Российской Федерации

Черкашин Дмитрий Викторович

Подпись профессора Черкашина Д.В. заверяю:
Начальник отдела кадров
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова



Д. Гусев

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6. лит. Ж
Тел. 8 (812) 667-71-18
mail: vmeda-nio@mil.ru