

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Котовской Юлии Викторовны на диссертационную работу  
Панариной Светланы Алексеевны на тему: «Биомаркеры поражения  
почек у больных артериальной гипертензией и их динамика после  
процедуры ренальной денервации», представленную на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.05 - кардиология**

### **Актуальность исследования и его связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения**

Связь артериальной гипертензии с поражением почек в рамках кардиоренального континуума остается в фокусе современных исследований в виду высокой значимости кардиоренальных взаимоотношений для прогноза. Дисфункция почек при артериальной гипертензии длительное время остается функциональной и соответственно незамеченной, однако впоследствии под воздействием гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в почках формируются изменения, приводящие к тяжелой и необратимой стадии хронической болезни почек. Ситуация усугубляется еще и тем, что целевые значения уровня артериального давления достигаются лишь у части пациентов, по данным разных стран от 20 % до 70 %. В этом контексте высоко актуальны вопросы своевременности выявления и коррекции ранних почечных изменений при артериальной гипертензии, поиска дополнительных показателей поражения почек, которые окажутся более чувствительными и специфичными по сравнению с традиционными. Активный поиск новых, в том числе интервенционных, методов лечения артериальной гипертензии ставит вопросы их экономической целесообразности. В частности, необходима оценка предикторов долгосрочной эффективности, рационального отбора пациентов, а также безопасности весьма дорогостоящего метода ренальной денервации в лечении группы пациентов с резистентной артериальной гипертензией для определения перспективы широкого внедрения в практику данной процедуры.

Таким образом, поставленная цель в диссертационной работе Панариной С.А. по поиску и изучению наиболее ранних показателей поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией, определения их прогностического значения и динамики после процедуры ренальной денервации, а также предикторов эффективности данного метода лечения является актуальной с научной и практической точки зрения.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Автором впервые изучены структурно-функциональные изменения почек у больных в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии и получены данные о наиболее раннем повышении уровня цистатина С сыворотки крови и уровня L-FABP в моче по сравнению с другими биомаркерами субклинического поражения почек при артериальной гипертензии. Впервые выявлено, что данные маркеры также косвенно отражают тяжесть повреждения сосудистой стенки, повышенной системной и внутрпочечной сосудистой жесткости вследствие длительного воздействия повышенного уровня артериального давления, а уровни KIM-1 и NGAL в моче могут служить косвенными показателями повышенной системной сосудистой жесткости только у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией.

Подробно изучено, в том числе при длительном наблюдении, влияние ренальной денервации не только на уровень артериального давления, но и на функцию эндотелия и состояние почек. Убедительно продемонстрировано, что несмотря на положительный эффект в виде снижения уровня артериального давления, у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в виду выраженного поражения органов-мишеней отмечаются и негативные эффекты процедуры: прогрессивное снижение функции почек, ухудшение эндотелиальной функции, причиной которого могло послужить резкое и неконтролируемое снижение уровня артериального давления, повреждение сосудистой стенки и гломерулярного аппарата почки.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов, обоснованность выводов и научных положений диссертационного исследования С.А. Панариной базируется на достаточном объеме исследования (всего в исследование включено 192 человека, из них 92 человека – с артериальной гипертензией, 34 человека – контрольная группа), дизайне исследования, четко сформулированных критериях формирования групп пациентов, использовании современных методов исследования и корректной статистической обработки полученных материалов. Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Методологические подходы, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования (определение концентрации биомаркеров в сыворотке крови и моче, методом иммуноферментного анализа, внутривисочечной сосудистой жесткости при ультразвуковом исследовании, системной сосудистой жесткости при помощи метода аппланационной тонометрии, эндотелиальной функции методом периферической артериальной тонометрии), использованные автором, современны и соответствуют поставленным цели и задачам.

Для анализа полученных данных использованы адекватные методы статистической обработки. Результаты интерпретированы и критически осмыслены на основании изучения отечественных и зарубежных работ. Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведенных исследований.

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

## **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Практическая значимость работы заключается в том, что выявленное повышение уровня цистатина С сыворотки крови и L-FABP в моче уже у пациентов с начальной артериальной гипертензией, позволяет рекомендовать определение данных маркеров и расчет скорости клубочковой фильтрации не только по уровню креатинина крови, но и по уровню цистатина С, у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии для наиболее раннего выявления субклинических проявлений повреждения почек при гипертензивной нефропатии.

На основании полученных автором данных о наличии взаимосвязей уровня NGAL и KIM-1 в моче с параметрами сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией может быть дополнен диагностический алгоритм оценки степени тяжести повреждения органов-мишеней у данной категории пациентов.

Полученные данные о повышении уровня цистатина С в сыворотке крови, уровня L-FABP и KIM-1 в моче у пациентов с резистентной артериальной гипертензией после выполнения радиочастотной абляции почечных симпатических нервов в зависимости от степени снижения уровня артериального давления, могут помочь в дальнейшей оценке безопасности проведения данной процедуры, а также в поиске пациентов-ответчиков на данный нефармакологический метод лечения. Сформулированные конкретные практические рекомендации могут быть использованы в реальной практике.

## **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, изложена на 182 страницах печатного текста, содержит 18 таблиц и 12 рисунков. Список литературы включает в себя 16 отечественных и 227 иностранных работ.

Введение раскрывает актуальность темы исследования, содержит его цель и задачи, научную новизну полученных результатов, научно-практическую значимость диссертации, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора в исследование.

В обзоре литературы представлены наиболее актуальные зарубежные и отечественные данные о различных молекулах почечного повреждения и их практическом применении при многих заболеваниях почек, результаты первых экспериментальных и клинических исследований применения процедуры ренальной денервации, в том числе и с использованием катетеров новой технологии.

Во второй главе представлен дизайн исследования, материалы и методы исследования, подробно описаны критерии включения и не включения в исследование, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, методы статического анализа полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, состоящей из трех частей. В первой части описана характеристика пациентов с различной степенью артериальной гипертензии в зависимости от уровня артериального давления, в том числе и центрального, сосудистой жесткости, эндотелиальной дисфункции, показателей внутрпочечного кровотока. Имеются несущественные замечания по оформлению таблиц: следовало бы указать единицы измерения показателей variability артериального давления, характеристик центральной пульсовой волны и артериальной жесткости. Во второй части представлена характеристика исследуемых традиционных и новых биомаркеров поражения почек у пациентов с различной степенью тяжести артериальной гипертензии в сравнении с группой здоровых лиц, а также их взаимосвязь с различными неблагоприятными характеристиками артериальной гипертензии. В третьей части представлены результаты проспективного наблюдения за группой лиц с резистентной артериальной гипертензией до и после проведения процедуры ренальной денервации. В четвертой главе представлено обсуждение

полученных результатов и сравнение их с уже имеющимися данными отечественных и зарубежных авторов. Выводы сформулированы четко, логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, основаны на результатах исследования. Разработанные автором практические рекомендации носят обобщающий характер, подтверждают практическую ценность работы, могут быть реализованы в реальной клинической практике. Однако, представляется целесообразным уточнить практическую рекомендацию № 3 («Рекомендовано использование сывороточного цистатина С, уровня L-FABP и KIM-1 в моче в качестве оценки состояния почек до и после процедуры ренальной денервации для формирования более четких критериев отбора пациентов для выполнения ренальной денервации»), поскольку не совсем ясно, каким образом при отборе пациентов для процедуры ренальной денервации могут быть учтены показатели, оцененные после ее проведения.

### **Реализация материалов исследования**

Результаты проведенного исследования представлены на российских и международных научных конгрессах. По теме диссертации опубликованы 4 полнотекстовые печатные работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, полностью отражающие результаты настоящего исследования.

Автореферат кандидатской диссертации полно и точно отражает диссертационную работу.

### **Замечания и предложения**

Принципиальных замечаний к данной диссертационной работе нет. Встречаются единичные опечатки, не влияющие на общую положительную оценку работы.

В ходе оценки диссертационного исследования к Панариной С.А. возник ряд вопросов, которые представляется целесообразным обсудить в ходе дискуссии.

1. Каким образом верифицировалась приверженность к антигипертензивной терапии при постановке диагноза резистентной артериальной гипертензии и отборе пациентов для процедуры ренальной денервации?
2. Каков был профиль сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией?
3. Проводилась ли коррекция антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией после проведения ренальной денервации в зависимости от степени снижения уровня артериального давления? Если да, то каким образом и каковы были результаты?
4. На какие конкретно уровни сывороточного цистатина С, уровня L-FABP и KIM-1 в моче следует ориентироваться с целью оптимизации отбора пациентов для выполнения ренальной денервации при имплементации в клиническую практику практической рекомендации № 3?
5. Какие перспективы дальнейшей разработки темы Вы видите?

### **Заключение**

Диссертационная работа Панариной Светланы Алексеевны «Биомаркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией и их динамика после процедуры ренальной денервации», выполненная под научным руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Конради Александры Олеговны, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное медико-социальное значение, в которой содержится решение актуальной для кардиологии и практической медицины задачи – раннего выявления поражения почек при

артериальной гипертензии и оценки его прогрессирования для более грамотного, четкого и своевременного применения антигипертензивной и нефропротективной терапии, а также оценки долгосрочных эффектов процедуры ренальной денервации у пациентов с резистентностью к проводимой антигипертензивной терапии, что имеет существенное значение для снижения сердечно-сосудистой смертности в целом.

Работа Панариной Светланы Алексеевны по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г., №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 - кардиология.

Заместитель директора по научной работе  
ОСП – Российский геронтологический научно-клинический центр  
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,  
129226, г. Москва, ул.1-ая Леонова, д.16,  
тел. +7 (916) 634 67 35,  
E-mail: rgnkc@rgnkc.ru, kotovskaya@bk.ru  
Доктор медицинских наук (14.01.05-Кардиология),  
профессор

Котовская Юлия Викторовна

Дата: « 18 » марта 2021года

Подпись д.м.н., профессора Котовской Ю.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
к.м.н., доцент

Демина Ольга Михайловна

