

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента Мордовина Виктора Федоровича 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 темы диссертационной работы**

Несмотря на некоторое снижение бремени сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, они остаются ведущей причиной смертности в мире. Число лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией продолжает неуклонно расти, что позволяет отнести данную патологию в ранг одной из наиболее значимых социально-экономических проблем. А, учитывая тесное кардиоренальное взаимодействие, артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска, ассоциированным с поражением почек. Раннее выявление поражения органов-мишеней и достижение целевого уровня артериального давления являются основными задачами снижения сердечно-сосудистого риска и нивелирования неблагоприятных исходов, что особенно актуально у пациентов с резистентностью к антигипертензивной терапии с учетом стремительного развития интервенционных технологий и появлением новых альтернативных нефармакологических методов лечения артериальной гипертензии. Несмотря на используемый на сегодняшний день огромный арсенал параметров оценки функции почек, стандартные биомаркеры поражения почек имеют ряд ограничений и не всегда могут быть использованы для наиболее раннего выявления почечной дисфункции, в свою очередь современные биомаркеры изучены недостаточно. В этом аспекте в настоящее время особое внимание уделяется изучению более ранних маркеров тубулоинтерстициального поражения почек при артериальной гипертензии, позволяющих оценить структурно-функциональное состояние почек еще на доклиническом этапе.

Имеющиеся в литературе данные экспериментальных и клинических исследований по изучению новых биомаркеров ограничены и противоречивы вследствие дизайна исследования, основных характеристик

исследуемой выборки, а также имеют ряд существенных недостатков, в частности отсутствие данных о повышении биомаркеров в зависимости от стадии поражения почек при гипертензивной нефропатии, отсутствие оценки связи уровней данных биомаркеров со структурными показателями поражения почек, что определяет значимость и актуальность настоящей работы, полученные результаты которой могут способствовать рациональному и своевременному выбору антигипертензивной и нефропротективной терапии. Сильными сторонами исследования, являются формулировка первичной гипотезы о более раннем ответе почек на повышенное артериальное давление в виде реакции биомаркеров по сравнению с рутинными показателями состояния органа, правильный выбор исследуемых биомаркеров, отражающих поражение клубочков почек на разных уровнях, адекватный подбор группы исследования для решения этой задачи (без выраженной дисфункции почек), продуманный дизайн исследования с детальной оценкой параметров центральной и внутривисочечной гемодинамики, функции эндотелия и состояния стенки артерий, позволившей выявить многочисленные взаимосвязи с биомаркерами, которые стали основой интересных данных, обладающих несомненной научной новизной. Новыми являются данные о динамике ренальных индексов при проспективном наблюдении группы больных после радиочастотной аблации почечных симпатических нервов. Проведение отдельного анализа изучаемых структурно-функциональных параметров в группе пациентов с резистентной артериальной гипертензией в зависимости от степени снижения артериального давления после проведения радиочастотной аблации почечных симпатических нервов позволит выделить группы пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов после проведения данной процедуры, учитывая выраженное поражение органов-мишеней у данной категории больных.

Таким образом, работа Панариной С.А., посвященная изучению новых биомаркеров поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией и их динамики после процедуры ренальной денервации, является актуальной с научной и практической точки зрения.

### **Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами.



Методологические подходы, использованные автором, соответствуют поставленным задачам.

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных автором, определяется дизайном исследования (предусматривающем поперечное (срезное) исследование маркеров поражения почек и их взаимосвязь с клинико-инструментальными показателями и проспективное наблюдение с оценкой среднесрочных предопределенных исходов), размером выборки, достаточным для выявления статистических закономерностей (92 пациента с артериальной гипертензией, 25 из которых – с резистентной артериальной гипертензией), четко сформулированными критериями включения/не включения в исследование. Следует отметить включение пациентов с различной степенью артериальной гипертензии и различными стадиями хронической болезни почек, наличие группы контроля (34 здоровых лица для определения нормального содержания биомаркеров в крови и моче), наличие среди критериев не включения факторов, способных существенно повлиять на интерпретацию результатов. Отмена антигипертензивной терапии, влияющей на РААС, за 14 дней до проведения планируемых исследований, с заменой данных препаратов на альтернативные с последующей стандартизацией терапии после выполнения оперативного вмешательства у пациентов с резистентной артериальной гипертензией имеют важное значение для оценки результатов.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования (включая определение биомаркеров в сыворотке крови и моче, выполненное иммунотурбодиметрическим методом с латексным усилением и методом иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометра, артериальной жесткости с использованием аппланационной тонометрии, индексов внутривисочечного сопротивления при ультразвуковом доплеровском исследовании, эндотелиальной функции методом периферической артериальной тонометрии) современны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Анализ и полноценная статистическая обработка результатов, включающая параметрические и непараметрические методы, обобщенную линейную регрессионную модель для выявления многомерных взаимосвязей делают убедительными полученные результаты и полностью обосновывают основные положения работы с вытекающими выводами и практическими рекомендациями. Результаты интерпретированы и критически осмыслены на основании изучения отечественных и зарубежных работ. 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 новизна и достоверность исследования, полученных результатов**

Работу Панариной С.А. отличает высокая научная новизна. Автором впервые была проведена оценка доклинического поражения почек у больных в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии при помощи альтернативных биомаркеров в сравнении со стандартными параметрами оценки состояния почек и 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.

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

Обнаружено, 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.

Показано, 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.



## **Ценность для науки и практики полученных результатов**

Полученные результаты определяют целесообразность определения цистатина С в сыворотке крови и уровня L-FABP в моче, расчет скорости клубочковой фильтрации не только по уровню креатинина крови, но и по уровню цистатина С, у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии, что позволит еще на доклиническом этапе выявить начальные признаки поражения почек и его прогрессирование в результате воздействия высокого уровня артериального давления.

Результаты настоящего исследования могут стать основой для разработки алгоритмов диагностики и профилактики ранних проявлений поражения почек в популяции лиц с артериальной гипертензией.

Автором на основании выявленных взаимосвязей уровня NGAL и KIM-1 в моче с параметрами сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией сформулированы рекомендации по определению уровня данных маркеров в моче для оценки степени тяжести повреждения органов-мишеней у пациентов с уже существующей гипертензивной нефропатией.

Результаты проспективного наблюдения с оценкой исходов после процедуры ренальной денервации, продемонстрировавшие повышение цистатина С в сыворотке крови, уровня L-FABP и KIM-1 в моче в зависимости от степени снижения уровня артериального давления, свидетельствуют о целесообразности использования более ранних показателей для оценки состояния почек и безопасности процедуры и позволит в дальнейшем сформировать более четкие критерии отбора пациентов для выполнения ренальной денервации. Сформулированные конкретные практические рекомендации могут быть использованы в реальной практике.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа написана традиционно, хорошим литературным языком, изложена на 182 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 18 таблиц и 12

рисунков. Библиографический список включает в себя 16 отечественных и 227 иностранных работ.

Во введении автором обоснованы актуальность темы исследования, четко сформулированы его цель и задачи, описана научная новизна полученных результатов, их прикладное значение, сформулированы положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы представлены актуальные данные о современных альтернативных биомаркерах поражения почек и их применении при различных заболеваниях почек, в том числе и при гипертензивной нефропатии, результаты немногочисленных экспериментальных, в том числе sham-контролируемых и клинических исследований применения процедуры ренальной денервации, продемонстрирована ограниченность и противоречивость данных исследований, обозначены нерешенные вопросы.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, критерии включения и не включения в исследование для каждой из групп пациентов, клиническая характеристика пациентов. Подробно рассмотрены использованные в работе методы. Обоснован выбор изучаемых биомаркеров.

Результаты собственных исследований последовательно изложены в соответствии с поставленными задачами.

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.

Работа широко апробирована, ее результаты представлены на российских и международных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 4 полнотекстовые статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Опубликованные работы полностью отражают результаты исследования.

Автореферат кандидатской диссертации полно и точно отражает диссертационную работу.

### **Замечания и вопросы по содержанию и оформлению работы:**

В ходе анализа представленной работы возник ряд замечаний, которые существенно не влияют на общую положительную оценку выполненного исследования:



1. Определенные ограничения имеет интерпретация полученных данных о снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации и повышении исследуемых биомаркеров после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов в условиях отсутствия группы сравнения, а также вне анализа возможных эффектов постоперационной фармакотерапии с учетом препаратов, способных существенно снижать перфузию почек.
2. Относительно небольшая выборка пациентов с резистентной артериальной гипертензией после проведения ренальной денервации, что требует продолжения данной тематики в будущем с большим количеством исследуемых больных.

Также в процессе изучения диссертационной работы Панариной С.А. был сформулирован ряд вопросов:

1. На основании полученных данных проведенного исследования, возможно ли на этапе отбора пациентов на вмешательство определить категорию пациентов с предполагаемым негативным влиянием ренальной денервации на функцию почек?
2. Были ли выявлены предикторы эффективности процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Панариной Светланы Алексеевны «Биомаркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией и их динамика после процедуры ренальной денервации» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи определения роли традиционных и новых, более ранних биомаркеров в развитии и прогрессировании поражения почек у пациентов с различной степенью тяжести артериальной гипертензии для своевременного применения антигипертензивной и нефропротективной терапии, и оценки отсроченных эффектов радиочастотной абляции почечных симпатических нервов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, что имеет существенное значение для кардиологии.

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», утверждённого 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.

Ведущий научный сотрудник отделения  
артериальных гипертензий НИИ  
кардиологии ФГБНУ «Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук», доктор  
медицинских наук, профессор (14.01.05 –  
кардиология)

Мордовин  
Виктор Федорович

Адрес 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111-А  
Телефон +7 (3822) 55 81 22  
mordovin@cardio-tomsk.ru  
Официальный сайт <https://cardio-tomsk.ru>

Подпись д.м.н., профессора В.Ф. Мордовина заверяю

Ученый секретарь Ученого совета  
НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский  
национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии  
наук», д.м.н., ведущий научный сотрудник



Елена Викторовна Гракова

03.03.2021