

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Князькової Ірини Іванівни на дисертаційну роботу Гармазі Сабер на тему: "Роль вегетативної нервової системи для диференційованого отбору пацієнтів для лікування рефрактерної артеріальної гіпертензії", представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

I. Актуальність дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших захворювань в промислово розвинених країнах, яким страждає близько 40 % дорослого населення. Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що поширеність АГ збільшується, і не дивлячись на те, що контроль артеріального тиску (АТ) покращився, він залишається неадекватним. В той же час є безперечні докази, що неконтрольований АТ асоціюється зі збільшенням серцево-судинних захворювань і смертністю, що вказує на необхідність більш раннього виявлення АГ і її ускладнень, а також, агресивнішого контролю АГ. Зростає захворюваність АГ серед осіб молодого віку: поширеність АГ серед молодих людей складає від 6 до 14 % і вище. Вік дебюту АГ, яка раніше вважалася захворюванням лише дорослих, значно зменшився, і АГ реєструється у більш ранніх вікових групах. При цьому прогнозується ще більше погіршення медико-демографічної ситуації в майбутньому, якщо не вдасться здолати загрозливі тенденції зростання і поширеності серцево-судинної патології. Артеріальна гіпертензія є чинником ризику розвитку і прогресування атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності і гострих порушень мозкового кровообігу.

Особливу небезпеку представляє АГ, резистентна до медикаментозної терапії, що зустрічається в 8,9-12,8 % випадків і яка діагностується при

неможливості досягненні цільових рівнів АТ на тлі постійного прийому 3-х і більше антигіпертензивних препаратів, один з яких діуретик. Відзначено, що дана форма захворювання несе найбільший ризик серцево-судинних ускладнень і відповідає за основну частину соціально-економічних збитків, асоційованих з АГ. Лікування резистентної АГ значно ускладнено, оскільки застосування сучасних антигіпертензивних препаратів, що відносяться до різних фармакологічних груп і діють на різні ланки патогенезу АГ, навіть в максимальних дозах не приводить до належного зниження рівня АТ і без сумніву знижує прихильність пацієнтів до медикаментозної терапії.

В такій ситуації найбільш важливою задачею є пошук нових немедикаментозних методів лікування АГ, здатних проводити ефективний контроль АТ у пацієнтів з резистентною АГ, і, таким чином, суттєво знизити серцево-судинну захворюваність і смертність, асоційованих з АГ. Використання немедикаментозних методів лікування, що дозволяє зменшити необхідність в прийомі лікарських засобів і досягнути надійного довгострокового ефекту, безумовно, є перспективною альтернативою. Крім того, вплив на підвищену активність симпатичної нервової системи дозволяє усунути пусковий механізм в патогенезі розвитку АГ, що надає лікуванню патогенетичний характер

Одним з високотехнологічних способів лікування АГ є денервація ниркових артерій - один з новітніх методів інтервенційного лікування резистентної АГ, впроваджений в клінічну практику в 2007 році. У перших сучасних клінічних дослідженнях Simplicity HTN-1 і Simplicity HTN-2(2009-2010 рр.) був продемонстрований виражений антигіпертензивний ефект ренальної денервації. У кожному випадку на будь-якому етапі обстеження пацієнтів зниження рівня АТ після застосування абляції ниркових артерій перевищувало 10 мм рт.ст., що підтверджувало ефективність здійснюваного методу лікування резистентною АГ. В той же час за даними рандомізованого контрольованого дослідження - Simplicity HTN-3 (2014 р.) його ефективність довести не вдалося. Невисока ефективність існуючого методу ренальної

денервації обумовлена анатомічною неспецифічністю техніки втручання - рівномірного розташування точок дії по довжині і периметру артерії без урахування фактичної анатомії ниркового сплетення. Частота випадків, коли ренальна денервація була недостатньо ефективна, становить від 12 до 41 %, що потребує пошуку надійних предикторів ефективності втручання і диференційованого застосування методу.

В той же час встановлено, що ренальна денервація не тільки знижує АТ, але й позитивно впливає на перебіг інших патофізіологічних процесів, викликаних хронічною симпатичною гіперактивністю. Незважаючи на суперечливі результати досліджень відносно ренальної денервації у хворих з АГ, з'являється все більше даних, що свідчать про позитивний вплив процедури на динаміку гіпертрофії лівого шлуночку і фракції викиду лівого шлуночка, а також вуглеводний обмін. З'являється все більше даних про безпеку ренальної денервації при хронічній хворобі нирок. Нині триває вивчення ренальної денервації в різних когортах пацієнтів. За даними нещодавно опублікованих результатів (2017 р.) дослідження DENERHTN, в якому оцінювали ефективність денервації ниркових артерій в комбінації з антигіпертензивною терапією, встановлено, що ниркова денервація, як доповнення до стандартної антигіпертензивної терапії у хворих з резистентною гіпертензією асоціювалася з нижчим рівнем АТ. Таким чином, існує ще низка питань щодо використання денервації ниркових артерій в клінічній практиці, серед яких є визначення груп пацієнтів з урахуванням вихідного функціонального стану вегетативної нервової системи, асоційованих клінічних станів, наприклад, хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь та ін., у яких більш ефективним було б призначення цього методу та ін.

Дане дисертаційне дослідження є складовою частиною планової науково-дослідної роботи «Удосконалення і оцінка ефективності інтервенційного лікування тахіаритмій» (номер держреєстрації 0114U000773) кафедри внутрішньої медицини №1 з курсом серцево-судинної патології

Одеського національного медичного університету, а дисертант є співвиконавцем названої роботи.

II. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дизайн дослідження включав вивчення проблеми на декількох рівнях складності, починаючи з ретроспективного аналізу частоти виявлення резистентної АГ у хворих, госпіталізованих в 2010-2012 рр. в кардіологічне відділення Одеської обласної клінічної лікарні, морфологічного дослідження ниркових артерій і параренальної частини аорти у померлих хворих з АГ та осіб контрольної групи, в катамнезі яких не було АГ і ниркові артерії яких не мали ознак прижиттєвого патологічного процесу, до порівняльного аналізу ефективності ниркової денервації на додаток до стандартної антигіпертензивної терапії та традиційною медикаментозною терапією резистентної АГ з урахуванням вихідного функціонального стану вегетативної нервової системи

Клінічне дослідження ґрунтується на комплексному обстеженні 100 осіб з рефрактерною АГ, з яких 40 хворих (контрольна група) отримували стандартну антигіпертензивну терапію без урахування функціонального стану вегетативної нервової системи, та 60 хворих (основна група), яким додатково до медикаментозної терапії проводили катетерну симпатичну денервацію ниркових артерій з урахуванням функціонального стану вегетативної нервової системи. Хворі основної групи біли розподілені на підгрупи: IA (24 пацієнта – втручання з використанням навігаційних систем тривимірної реконструкції аорти і ниркових артерій та IB (36 пацієнтів, прооперованих за стандартної катетерної ниркової абляції без застосування навігаційних технологій під контролем інтраопераційного рентгенологічного дослідження).

При діагностиці та лікування були дотримані чинні національні і міжнародні стандартизовані підходи. Дослідницька програма включала загально клінічне обстеження, біохімічні дослідження, оцінку функції

вегетативної нервової системи (таблиця «24 стигми» за модифікованою методикою А.Д.Соловйової-А.М Вейна, окосерцевий рефлекс Ашнера-Даньїні, активний ортостаз (кліноортостатична проба), вимірювання концентрації катехоламінів в плазмі крові, ЕКГ, ехокардіографію в одномірному та двомірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією, Холтерівське моніторування ЕКГ з визначенням показників варіабельності серцевого ритму, добове моніторування АТ, ультразвукове дослідження внутрішніх органів, комп'ютерну томографію, магніто-резонансну томографію, ангиографічне дослідження та оцінку якості життя (опитувальник WHOQOL-BREF) пацієнтів.

Обсяг досліджень і кількість включених пацієнтів достатній для проведення достовірного аналізу отриманих даних і його узагальнення. Достовірність отриманих результатів, сформульованих висновків та рекомендацій забезпечена використанням у дослідженні сучасних статистичних методів обробки результатів з використанням дисперсійного, кореляційного та регресійного аналізу. Представлено аналіз отриманих автором результатів з даними вітчизняної і закордонної літератури. Опубліковані по темі дисертації роботи цілком відображають матеріал, приведений у розділах дисертації.

У роботі представлені дані про апробацію дисертації на науково-практичних конференціях, впровадження в практику установ охорони здоров'я та навчальний процес студентів медичних університетів.

Усе це підтверджує вірогідність положень, висновків і практичних рекомендацій, що випливають з дослідження.

Наукова новизна даного дисертаційного дослідження полягає в тому, що на підставі комплексного обстеження розширені і доповнені уявлення про особливості функціонування вегетативної нервової системи у хворих з резистентною АГ.

На підставі патоморфологічного дослідження ниркових артерій проведено картування та встановлення кількості, і місця розташування симпатичних гангліїв, розроблено обґрунтовані критерії вибору обсягу втручання при катетерній радіочастотній симпатичній денервації ниркової артерії.

Пріоритетним є вперше визначені клініко-гемодинамічні ефекти застосування катетерної радіочастотної симпатичної денервації ниркової артерії і науково обґрунтований алгоритм диференційованого відбору пацієнтів з резистентною АГ з урахуванням вихідного стану вегетативної нервової системи.

Як нове, слід розглядати використання навігаційної системи тривимірної реконструкції аорти і ниркових артерій для катетерної радіочастотної симпатичної денервації ниркової артерії. Встановлено вплив катетерної радіочастотної симпатичної денервації ниркової артерії на особливості якості життя пацієнтів з рефрактерною АГ при довгостроковому спостереженні.

Розроблені автором теоретичні положення є підставою для **практичного застосування результатів** дослідження.

Науково-практична цінність дисертації визначається тим, що отримані дисертантом результати допомагають розширити дані про позитивну антигіпертензивну і безпечну дію ренальної денервації, що дозволить частіше її використовувати в клінічній практиці.

Розроблено та впроваджено в практику диференційовані підходи щодо визначенні тактики ведення хворих з резистентною АГ в залежності від стану вегетативної нервової системи. Розроблений алгоритм відбору пацієнтів з рефрактерною АГ для проведення симпатичної денервації ниркових артерій, який враховує початковий стан вегетативної нервової системи і анатомічні особливості ниркових артерій. Встановлено, що при наявності гіперсимпатикотонії (симпатикотонія або ейтонія з підвищеною вегетативною реактивністю та активацією ерготропних надсегментарних

механізмів ЦНС), відсутності стенозу ниркових артерій і вказівок на стентування магістральних судин в анамнезі, рекомендується проведення катетерної радіочастотної симпатичної денервації ниркових артерій. У всіх інших випадках проводиться лікування згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної і вторинної медичної допомоги при артеріальній гіпертензії (Наказ № 384 МОЗ України).

Розроблено та впроваджено в практику метод ниркової симпатичної денервації з використанням навігаційних систем тривимірної реконструкції аорти і ниркових артерій на додаток до стандартної антигіпертензивної терапії і критерії оцінки ефективності терапії резистентної АГ при довгостроковому спостереженні.

Основні результати проведеного Гармазі Сабер дослідження впроваджено в практику роботи кардіологічних відділень ООО «Свята Катерина Одеса», «Одеська Обласна клінічна лікарня» (м. Одеса), МКЛ №3 (м. Чернівці), в навчальному процесі студентів медичних факультетів в Одеському національному медичному університеті, Буковинському державному медичному університеті

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт в українських та іноземних виданнях, з них 4 статті у журналах, рекомендованих МОН України, 2 статті – в зарубіжних журналах. Отримано патент України на корисну модель. 2 тезисних роботи у матеріалах науково-практичних конференцій. Матеріали дисертації достатньо повно відображені в опублікованих наукових працях.

Результати роботи мають важливе клінічне значення і можуть бути використані як у науково-дослідній роботі, так і в діагностичній і лікувальній діяльності спеціалізованих кардіологічних відділень обласних, міських і районних лікарень. Нові наукові положення, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, доцільно включити в учбовий процес слухачів медичних факультетів післядипломної освіти, ординаторів, аспірантів, терапевтів, кардіологів і фахівців суміжних дисциплін.

III. Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота логічна за структурою і змістом, добре сприймається, досить ілюстрована, матеріал викладений чітко і послідовно. Дисертаційна робота викладена на 152 сторінці друкованого тексту. Робота ілюстрована 19 таблицями та 33 рисунками. Дисертація складається зі вступу, розділів огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел складається із 144 бібліографічних описів кирилицею та латиною.

Вступ є структурованим згідно чинних вимог, конкретно сформульовані актуальність, мета і завдання дослідження, об'єкт та предмет наукового пошуку, наукова новизна та практична значущість і інші підрозділи вступу. Зауваження до вступу відсутні.

Розділ огляду літератури складається з трьох підрозділів, має назву, яка тісно перекликається з метою роботи. Завдання цього розділу – обґрунтування актуальності теми, мети та завдань роботи. Складений цей фрагмент дисертації дещо оригінально. Назва першого підрозділу відображає епідеміологію і медико-соціальне значення резистентної АГ. Наступні два підрозділи конкретизують актуальність за наступними напрямками: клініко-патогенетичні механізми розвитку рефрактерної АГ та розглядом тактики ведення хворих з рефрактерною АГ. Дисертантом визначені невирішені питання і обґрунтована необхідність проведення дисертаційного дослідження.

У другому розділі дається повна характеристика обстежених осіб і принцип розподілу пацієнтів на досліджувані групи. Представлений дизайн дослідження, загальноклінічні методи діагностичних обстежень, клініко-лабораторні методи дослідження, методи оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи, ангіографічне обстеження, методи оцінки якості життя, методи лікування, а також патоморфологічні методи. В роботі застосовані сучасні методи статистичної обробки результатів досліджень, які

дозволяють вірогідно оцінити отримані дані.

Розділ III представляє результати власних досліджень, що стосуються ретроспективного аналізу клінічних даних хворих з рефрактерною АГ, патоморфологічні варіанти інервації ниркових артерій, оцінка функціонального стану пацієнтів на рефрактерну артеріальну гіпертензію, оцінка ефективності ниркової симпатичної денервації, оцінка результатів диференційованого лікування, вибір критеріїв для застосування інтервенційного лікування.

В розділі аналізу та узагальнення результатів дослідження дисертант підводить підсумок проведених досліджень і співставляє отримані результати з даними вітчизняних та зарубіжних науковців з відповідної проблематики, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів.

Застосований метод статистичного аналізу отриманих результатів сумнівів не викликає.

Висновки є обґрунтованими, цілком випливають із змісту дисертації, поставленої мети та завдань. Наведені практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження у практичній діяльності цілком конкретні і можуть впроваджуватись у відповідних лікувальних закладах.

Особливе значення мають: висновок 4, в якому запропоновано критерії оцінки функції вегетативної нервової системи у пацієнтів з рефрактерною АГ, за яким можливо провести вибір лікувальної стратегії; висновок 5, в якому представлені результати використання диференційованого підходу до відбору пацієнтів для проведення катетерної радіочастотної симпатичної денервації ниркових артерій на додаток до стандартної антигіпертензивної терапії, включаючи віддалений вплив на якість життя вказаної когорти пацієнтів.

Список джерел літератури оформлений відповідно до чинних вимог, відображає стан наявної інформації з даного питання за останні роки.

Автореферат даної дисертації є повністю відповідним до її змісту.

Вважаю, що дане дисертаційне дослідження має крім наукового медичного відчутне соціальне значення, оскільки розглядає питання оптимізації діагностичних підходів у хворих з резистентною АГ і тактики ведення пацієнтів з цією патологією.

Разом з тим є декілька зауважень в ряді фрагментів розділів констатуються факти без літературних посилань, в роботі мають місце поодинокі описки, русизми в українському тексті, як, наприклад, в назві «отбора» замість «відбіру», висновки перевантажені зайвою інформацією. Але в цілому ці зауваження не впливають на зміст роботи та отримані результати.

При рецензуванні роботи виникли такі запитання:

1. Кому з пацієнтів з рефрактерною АГ найбільш показана ренальна денервація?
2. Які ускладнення симпатичної денервації ниркових артерій відзначені у Вашій роботі?
3. Тактика сімейного лікаря при підозрі на рефрактерну АГ?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Гармазі Сабер на тему: "Роль вегетативної нервової системи для диференційованого отбору пацієнтів для лікування рефрактерної артеріальної гіпертензії" є завершеною, самостійною роботою, відрізняється своєю актуальністю, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну науково-прикладну задачу, яка має суттєве значення для розділу кардіології - підвищення ефективності лікування хворих з рефрактерною АГ шляхом розробки алгоритму диференційованого відбору пацієнтів на рефрактерну гіпертензію з урахуванням функціонального стану вегетативної нервової системи.

За актуальністю теми, обсягом дослідного матеріалу, організацією дослідження, науковою новизною та значущістю висновків і практичних рекомендацій робота є відповідною до вимог п. 11 "Порядку присудження

наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, щодо кандидатських дисертацій, Гармазі Сабер заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11 – кардіологія.

Професор кафедри клінічної фармакології
Харківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор



І.І. Князькова