

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования “Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации **Шиповского Владимира Николаевича** на диссертационную работу Фроловой Елены Владимировны на тему «Хирургическое лечение больных с резистентной артериальной гипертензией», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационной работы Е.В. Фроловой не вызывает ни малейших сомнений. Этому есть весомые основания. Во-первых, по данным проведённых исследований, частота поражения органов-мишеней у больных с резистентной артериальной гипертензией очень высока – более чем у 55% больных формируется гипертрофия левого желудочка, у 23% развивается микроальбуминурия, почти у 8% - стойкая гиперазотемия. Это приводит к тому, что риск сердечно-сосудистых осложнений у этих больных возрастает в 2,5 раза по сравнению с пациентами с хорошим “ответом” на стандартные схемы гипотензивной терапии.

Во-вторых, велика значимость раннего выявления вторичного характера артериальной гипертензии. Так, ещё в 1977 г. Г.Л. Ратнер и В.Н. Чернышёв в своих работах показали, что эффективность хирургического лечения больных с симптоматическими гипертензиями была более 70%, в том числе и в отдалённом периоде. В последующем это было подтверждено и в работах отечественных и зарубежных авторов. В тоже время в таких исследованиях, как STAR, ASTRAL и CORAL не было выявлено достоверной разницы в эффективности медикаментозного и хирургического лечения при артериальной гипертензии и стенозах почечных артерий.

Третье - вопрос о необходимости хирургического устранения стеноза почечной артерии и связанной с ними артериальной гипертензией в мире однозначно не решён. Большинство исследователей сходятся во мнении, что основным остаётся вопрос выделения той части больных, у которых можно ожидать наилучший эффект от интервенционных вмешательств.

Четвёртое - не разработаны чёткие показания и техническое исполнение различных операций у больных с эссенциальной резистентной артериальной гипертензией.

В представленной работе убедительно подтверждено, что для прогнозирования долгосрочного эффекта необходимо доказывать клиническую значимость патологии и его патогенетическую взаимосвязь с артериальной гипертензией.

Существующее в литературе малое количество наблюдений больных с сочетанием нескольких причин, “поддерживающих” резистентность артериальной гипертензии, каждая из которых может “требовать” хирургического лечения и отсутствие четких рекомендаций на основании крупных рандомизированных исследований, в которых были бы отражены обоснованные критерии, на которые следует ориентироваться при определении безопасной последовательности выполнения операций, обуславливает актуальность проведённого исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, основанные на большом клиническом материале, чётко аргументированы, обоснованы и достоверны. Результаты диссертационного исследования значительно дополняют имеющуюся информацию новыми факторами риска, новыми методами прогнозирования. Диссертационная работа Фроловой Е.В. содержит комплексный подход, позволяющий обосновать предлагаемую стратегию лечения. В работе использованы современные диагностические и лечебные методики. Достоверность результатов весьма высока, что определено корректным дизайном исследования, правильным подбором методов анализа имеющейся клинической информации. Объём проводимого исследования репрезентативен, имеется высокая мощность выборки. Методы исследования адекватны для оценки изучаемых закономерностей.

Разработанные в диссертационном исследовании дифференцированная стратегия лечения, методики прогнозирования клинического эффекта, модифицированные технологические устройства могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике сердечно-сосудистых центров. Полученные в результате работы данные могут быть использованы для обследования больных в отделениях терапии, кардиологии, нефрологии, а обоснование выбора количества и последовательности операции у больных с сочетанием нескольких причин, участвующих в формировании резистентной артериальной гипертензии - в отделениях сердечно-сосудистой хирургии.

Также в работе разработаны технические аспекты выполнения операций стентирования почечных артерий у больных с ишемической нефропатией и ХБП 3-4 (СКФ менее $60 \text{ мл}\backslash\text{мин}\backslash 1,73 \text{ м}^2$), отработаны алгоритмы хирургического лечения при наличии у больного 2-х и более причин резистентности гипертонии.

Все полученные результаты проведённых исследований применяются в лечебно-диагностическом процессе как в амбулаторном звене практического здравоохранения, так и в отделениях сердечно-сосудистой хирургии Самары, а также в педагогическом процессе ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Выводы диссертации соответствуют основным научным положениям, выносимым на защиту, имеют научное и практическое значение. Практические рекомендации конкретны и могут быть использованы в работе сосудистых центров. Научные положения обоснованы анализом результатов хирургического лечения 550 больных, что вполне достаточно для достоверных заключений.

По материалам исследования опубликовано 49 печатных работ, включая 9 статей, входящих в международную реферативную базу данных SCOPUS, 15 статей в ведущих российских журналах, включённых в перечень ВАК. В работе приведены 3 патента на изобретение, 1-на полезную модель и 1 свидетельство на программу ЭВМ.

Достоверность и новизна научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Предложенный диагностический алгоритм по отбору больных с резистентной артериальной гипертензией на оперативное лечение четко обоснован в работе. Разработаны критерии, позволяющие решить вопрос о необходимом количестве операций, которые следует выполнять больному для устранения резистентности гипертонии. Определены прогностические факторы, влияющие на клиническую эффективность операций при изолированной патологии, приводящей к формированию резистентности гипертонии. Доказано, что наиболее значимыми прогностическими факторами клинической эффективности хирургического лечения являются длительность артериальной гипертензии и доказанная гормональная активность при опухолях надпочечников (HR 0,722 и HR 0,895 при $p < 0,0001$); анамнез гипертензии и наличие сахарного диабета при стенозе каротидной бифуркации (HR 0,660 и HR 0,578 при $p < 0,05$); наличие микроальбуминурии и длительность артериальной гипертензии при стенозе почечных артерий и операции реваскуляризации почек (HR -0,684 и HR 0,537 при $p = 0,0001$). Статистический анализ выполнен с использованием современных методов доказательной медицины.

Впервые предложена программа ЭВМ для расчёта риска прогрессирования почечной дисфункции после операции, что позволило персонализированно определять последовательность операций у больных с сочетанием нескольких причин резистентной артериальной гипертензией.

Было показано, что у больных с изолированной патологией, участвующей в формировании резистентной симптоматической гипертензии и выполненной единственной операцией хороший эффект от операции достоверно ожидаем при дооперационной длительности артериальной гипертензии менее 7 лет.

В проведенном исследовании доказано, что при предложенном этапном подходе к устранению резистентной артериальной гипертензии у 70% больных за период наблюдения 5 лет после операции сохранялось целевое АД и АГ 1 степени ($p < 0,001$). Статистически значимо после операции уменьши-

лось число клинически ассоциированных с гипертензией состояний. Так, 5-летняя кумулятивная выживаемость без повторных кардиоваскулярных событий составила 0,98 у больных с устранением 2-х причин резистентной артериальной гипертензии и 1,0 у больных, которым были последовательно устранены все 3 причины.

В работе определены чёткие показания и наиболее оптимальные виды операций у больных с эссенциальной резистентной артериальной гипертензией с точки зрения хороших клинических результатов в отдаленном периоде.

Оценка содержания работы, её завершённости в целом, замечания по оформлению диссертации

Рецензируемая работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Анализ её содержания и основных научных положений позволяет заключить: цель достигнута, а суть полученных результатов отражена в выводах. Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации, как того требует статус искомой ученой степени. Работа соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждено методологией исследования, а также взаимосвязью поставленных задач и выводов.

Диссертация написана в традиционном стиле и выполнена в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация изложена на 235 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материал и методы, полученные результаты, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Библиографический указатель включает 165 иностранных и 92 отечественных источников. Диссертация иллюстрирована 23 диаграммами и 73 рисунками.

Введение. В разделе представлено современное состояние проблемы, актуальность предмета исследования, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования. Представлены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы. В данном разделе рассматривается современное состояние проблемы. Литература, использованная для этого за последние 7 лет, составила 37,3%. Приведены подробные литературные данные по распространённости, подходам к диагностике и лечению больных с резистентной артериальной гипертензией. Проанализирован литературный материал по существующим тактическим подходам к хирургическому лечению больных при наличии у них 2-х и более патологических состояний, каждое из которых требует устранения посредством операции. Автор приводит материал как российских, так и зарубежных исследователей, различные взгляды и подходы к выбору диагностической и тактической стратегии у данной категории больных.

Материал и методы исследования. В данном разделе представлена полная клиническая характеристика прооперированных пациентов, вошедших в исследование, отражены клинические особенности категорий, групп и подгрупп. Дизайн исследования лаконичен и продуман. Проведено подробное описание всех методов исследования, применение которых позволило получить анализируемые данные. Выбраны необходимые методы статистического анализа результатов с использованием современных статистических методов и программ.

Полученные результаты. Ценностью данного раздела является то, что автор убедительно доказал преимущества выработанного многоэтапного диагностического алгоритма по отбору больных с резистентной артериальной гипертензией на операцию и обосновал прогностические факторы и диагностические критерии, влияющие на выбор объёма и последовательности выполнения операций.

Предложенный в работе калькулятор рисков оперативного лечения при сосудистой патологии позволяет по выработанным интегральным критериям определять последовательность выполнения операций и прогнозировать её безопасность.

В этой главе представлены выработанные диагностические критерии, свидетельствующие о наличии ишемической болезни почек, что даёт воз-

возможность определять показания к операции при стенозах почечных артерий и прогнозировать хороший результат стентирования почечных артерий с вероятностью 85%. Это нововведение является принципиальным как в диагностике клинической значимости выявленного стеноза почечной артерии и определения “очерёдности” выполнения операций, так и позволяет осуществлять отбор больных на реконструктивную операцию и определять прогноз исхода выполненной операции.

В данном разделе исследования определены оптимальные виды операции у больных с резистентной эссенциальной гипертензией, которые приводят к наилучшим отдаленным результатам, определены прогностические факторы неудовлетворительных результатов операции эндоваскулярной деструкции надпочечников.

В работе описано разработанное устройство для защиты почечных артерий от дистальной эмболии при эндоваскулярных вмешательствах. Использование данного устройства у больных с признаками нестабильной бляшки в устье почечных артерий и явлениями ишемической нефропатии способствовало уменьшению прогрессирования почечной дисфункции в раннем послеоперационном периоде. Это дает возможность широкого внедрения этой технологии в повседневную практику отделений сосудистой хирургии.

Новым в работе явилось обоснование объёма и последовательности операций у больных с сочетанием 3-х патологий, участвующих в формировании резистентности гипертензии. Были получены обнадеживающие результаты (безрецидивная кумулятивная выживаемость в период до 5 лет составила 1,0). Анализ результатов после проведения большего по объёму и срокам наблюдения исследования по оценке их клинической эффективности, возможно, увеличит возможности оказания хирургической помощи большему количеству больных, входящих в группу “высокого риска” по развитию у них клинически-ассоциированных с артериальной гипертензией состояний.

Обсуждение полученных результатов. Автором в данной главе последовательно сравниваются полученные в ходе исследования результаты с данными литературных источников. Чётко отстаивается и аргументируется научная точка зрения, приведённая в работе.

Полученные результаты достоверны. Заключение, выводы и практические рекомендации обобщают и связывают воедино полученные автором результаты исследования.

Работа является законченным научным исследованием, выполненном автором самостоятельно на высоком научном уровне, и посвящённом решению актуальной научно-практической проблемы.

Автореферат позволяет получить точное представление об исследовании, полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы не имею.

В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы.

- Чем вы объясните противоречие полученных Вами результатов с данными исследований ASTRAL и CORAL?
- Каков механизм клинических улучшений у больных, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия? Были ли больные с резистентной артериальной гипертензией, которым выполняли стентирование сонных артерий?
- Отличалась ли как то стратегия лечения больных с одно- и двусторонними стенозами сонных артерий и почечных артерий?

Заключение

Диссертационная работа Фроловой Елены Владимировны «Хирургическое лечение больных с резистентной артериальной гипертензией», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема - хирургическое лечение больных с резистентной артериальной гипертензией-

