

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения хирургии артериальной патологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ Аракеляна Валерия Сергеевича на диссертационную работу Фроловой Елены Владимировны «Хирургическое лечение больных с резистентной артериальной гипертензией», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия» (14.01.26)

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония относится к наиболее распространённым сердечно-сосудистым заболеваниям. По данным Росстата, на долю пациентов с повышенным уровнем артериального давления в 2017 году приходилось 42,9%. При этом, частота достижения целевого уровня АД среди жителей России не превышает 15%. Неоспорим тот факт, что частота встречаемости резистентной артериальной гипертензии во многом зависит как от обследуемой группы больных, так и от условий диагностики. По данным исследования Annual Data Report (2005), распространённость резистентной артериальной гипертензии составила 5% в общей клинической практике, но достигала 50% среди пациентов в специализированных клиниках.

Лечение больных с резистентной артериальной гипертензией остаётся одной из наиболее обсуждаемых проблем в медицинском сообществе. За последние десятилетия удалось достигнуть определенных успехов в изучении распространенности и структуры резистентной артериальной гипертензии. Были предложены новые группы препаратов для лечения данной патологии. Вместе с тем, применение даже самых современных медикаментозных препаратов не всегда позволяет добиться целевого уровня артериального давления. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме лечения больных с резистентной артериальной гипертензией, многие аспекты данной проблемы остаются еще нерешенными.

Очень важен поиск причин вторичного механизма как повышения АД, так и недостаточного ответа на гипотензивную терапию. И на первое место поставлена необходимость диагностики, так называемых “хирургических” причин резистентной артериальной гипертензии симптоматического происхождения. При этом, встают закономерные вопросы: следует ли останавливаться на одной, “явной” для врача причине симптоматической артериальной гипертензии или необходим скрининг определения всех значимых причин? Какую тактику обследования и лечения выбрать у больного с несколькими возможными причинами резистентной артериальной гипертензии? Для выбора лечебной стратегии необходим пошаговый диагностический алгоритм, который позволит выявить больных, которым показано оперативное лечение и прогнозировать с высокой вероятностью клиническое улучшение после операции.

В освещаемой проблеме существует большое количество не решённых тактических и технических аспектов выполнения операций. Так, необходимы разработка технологий, способствующих минимизации осложнений хирургического лечения, поиск прогностически значимых критериев, которые можно использовать на этапе планирования операции у больных с резистентной артериальной гипертензией. Сохраняется потребность в создании алгоритмов обследований, необходимых для определения объёма и эффективной последовательности хирургических вмешательств при наличии у больного нескольких причин резистентности к лечению.

Именно поэтому работа Фроловой Елены Владимировны, посвященная разработке эффективных хирургических методик, а также поиску факторов, обеспечивающих более выраженный клинический эффект хирургического лечения больных с резистентной артериальной гипертензией имеет важное научное и практическое значение.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы заключается в том, что автором на основании проведенного клинического и статистического анализа определен диагностический алгоритм обследования пациента с резистентной артериальной гипертензией для отбора на хирургическое лечение. На основании корреляционно-

го анализа выявлены факторы, влияющие на успех операции у больных с симптоматической резистентной артериальной гипертензией. Впервые в клинической практике были определены значимые ($p < 0,05$) прогностические факторы эффективности стентирования почечных артерий, что легло в основу способа прогнозирования клинического эффекта после операции реваскуляризации почек (патент РФ на изобретение №2651895 от 24.04.2018). В работе с помощью клинических и статистических методов анализа выявлены оптимальные методы хирургического лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. В диссертационном исследовании разработаны алгоритмы последовательности выполнения операций у больных с сочетанием 2-х и более причин резистентной симптоматической артериальной гипертензией, предложен способ определения этапности операций при сочетанном поражении надпочечников и сонных артерий (патент РФ на изобретение №2689883 от 29.05.2019). Эти положения подтверждены 4 патентами на изобретение и 1 свидетельством на программу для ЭВМ.

Степень обоснованности полученных результатов, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, не вызывает сомнений, так как работа основана на большом клиническом материале (проведён анализ результатов лечения 633 больных с резистентной гипертензией, 550 из них было проведено хирургическое лечение). Проведён тщательный и современный статистический анализ, подробная обработка данных анамнеза, множества качественных и количественных параметров, результатов неинвазивных и инвазивных методов исследований, произведён расчёт диагностической ценности различных критериев с использованием формулы Байеса. Этого достаточно для правомерных заключений и объективизации конечных постулатов диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации работы логично следуют из основных научных положений, выносимых автором на защиту, и представляют научный и практический интерес для сердечно-сосудистых хирургов. Опре-

делённые в работе закономерности, позволяющие прогнозировать клинический результат таких операций, как каротидная эндартерэктомия, стентирование почечных артерий, адреналэктомия и выработанные алгоритмы диагностики и лечения больных с резистентной артериальной гипертензией как при симптоматической (в виде монопатологии и при сочетании нескольких “хирургических” причин), так и эссенциальной гипертонии, могут применяться в клинической работе отделений сердечно-сосудистой хирургии и специализированных центрах, где оказывают помощь больным с резистентной артериальной гипертензией.

Практическая значимость исследования

Многосторонний подход, который был применён в ходе исследования, позволил автору представить и проанализировать полученные результаты после хирургических вмешательств у больных с резистентной артериальной гипертензией как в ближайшем, так и в отдалённом периодах, определить безопасность и степень выраженности клинического эффекта в отдалённом периоде. Посредством предложенного в работе диагностического алгоритма стало возможным чётко определять причинно-следственные связи между выявленной “хирургической” патологией и резистентной артериальной гипертензией у конкретного больного и планировать хирургическое вмешательство с высокой вероятностью улучшения. При использовании предложенного алгоритма у 72,7% больных за период наблюдения 5 лет после операции сохранялось целевое АД и АГ 1 степени ($p < 0,001$). Статистически значительно уменьшилось число больных с АГ 3 степени ($p < 0,001$). Определена значимость операции каротидной эндартерэктомии у больных со стенозом каротидной бифуркации $>70\%$ в комплексном лечении больных с резистентной артериальной гипертензией.

У больных с этапным лечением (последовательное выполнение 2-х (II категория) и 3-х (III категория) операций) в раннем послеоперационном периоде не было зарегистрировано осложнений в виде острого нарушения мозгового кровообращения и прогрессирования азотемии. Статистически значительно уменьшилась доля пациентов с АГ 3 степени (с 76% до 5% в ближайшем и

до 17-30% в отдалённом периодах). Множительная оценка свободы от кардиоваскулярных событий (Каплан-Мейера) за период наблюдения 5 лет составила 0,95 и 1,0 во II и III категориях больных соответственно. Это подтверждает клиническую значимость предложенного этапного подхода к лечению.

Из многообразия методов хирургического лечения было определено, что наиболее оптимальным методом коррекции эссенциальной гипертензии следует признать симпатическую ренальную денервацию почечных артерий, так как её эффективность на 6% лучше операции адреналэктомии и на 27% выше операции эндоваскулярной деструкции надпочечников. Кумулятивная выживаемость без клинических ухудшений в течение 3-х лет составила 0,95. Через 5 лет после операции 86% больных имели целевое АД и АГ 1 ст ($p < 0,05$).

Представленные автором практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике отделений сердечно-сосудистой хирургии и специализированных центров, осуществляющих оказание медицинской помощи больным с резистентной артериальной гипертензией, а также при проведении курсов по повышению квалификации врачей.

Оценка содержания диссертации

Стиль диссертации традиционный. Она выполнена в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011. Объем работы 235 страниц. Состоит из глав: введение, обзор литературы, материал и методы, полученные результаты, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель. Доля библиографических источников за последние 7 лет – 37,3%. В диссертации 73 рисунка, 55 таблиц, 23 диаграммы, 8 клинических примеров. Во введении обоснована актуальность проблемы, её современное состояние, представлена научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель, задачи исследования, научные положения, выносимые на защиту.

Первая глава – “Обзор литературы”

В данной главе автором подробно отражено современное состояние проблемы. Хорошим литературным языком описаны способы и методы диа-

гностики резистентной артериальной гипертензии, освещены подходы к лечению больных с симптоматической и эссенциальной гипертонией, отражены основные дискуссионные вопросы. Автором представлен литературный материал по тактике лечения больных с сочетанием нескольких причин симптоматической резистентной артериальной гипертензии, освещены основные тактические вопросы, которые до настоящего времени не имеют однозначного решения. Обзор литературы наглядно отражает актуальность темы исследования – более 30% работ в данной главе составляют работы за последние 7 лет. Это подтверждает актуальность проведённого анализа литературных данных. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

Вторая глава – “ Материалы и методы исследования”

В данной главе представлен дизайн исследования, подробная клиническая характеристика больных, которые в него вошли, критерии разделения на категории, группы и подгруппы. Проведён многосторонний анализ данных по 633 больным с резистентной артериальной гипертензией. Описан пошаговый диагностический алгоритм и критерии, которые учитывали при выборе объема, количества и последовательности выполненных операций. Объем материала достаточен для обработки предложенными статистическими методами. Автором подробно описываются клинические и инструментальные методы диагностики, использованные у больных с резистентной артериальной гипертензией. Подробно описаны тактические и технические аспекты выполненных оперативных вмешательств и предлагаемые технические устройства.

Третья глава – “ Полученные результаты”

В данной главе автором доказаны преимущества выработанного диагностического алгоритма по отбору больных с резистентной артериальной гипертензией на операцию, определены статистически значимые прогностические факторы операций у больных с симптоматической гипертонией, рассчитана зависимость среднего уровня достигнутого артериального давления от доказанной гормональной активности узловых образований в надпочечниках, произведён расчёт диагностических критериев (Дк) для определения вероятности положительного результата после стентирования почечных арте-

рий и показаний к операции, определён оптимальный метод операции у больных с резистентной злокачественной эссенциальной гипертензией.

Разработанный калькулятор рисков оперативного лечения при сосудистой патологии позволяет рассчитать класс риска развития почечной дисфункции и определить безопасную последовательность у больных с одновременным сочетанием 2-х и более патологий, включающих стеноз почечной артерии. Данные критерии являются принципиальным нововведением в определении последовательности и прогноза безопасного исхода выполненной операции.

В работе предложен универсальный единый доступ для выполнения сочетанных реконструкции на бифуркации сонных артерий, 1 сегменте подключичной и позвоночной артерии. Использование этого нового технического решения приводит к значительному уменьшению послеоперационных осложнений после операций на брахиоцефальных артериях.

Была проведена оценка отдалённых результатов операции каротидной эндартерэктомии. У 82,7% больных были отмечены положительные результаты в период наблюдения от 5 до 7 лет после операции. При этом статистически значимо уменьшилось число больных с АГ 3 степени с 42,7% до 5,5% ($p < 0,001$).

Исследована корреляционная зависимость результатов операций при резистентной артериальной гипертензии и длительности артериальной гипертензии до операции.

Четвёртая глава – “ Обсуждение полученных результатов”

В четвёртой главе автор анализирует ближайшие и отдалённые результаты после выполненных операций и сопоставляет с данными, представленными в литературе. В работе доказана необходимость использования предложенного диагностического алгоритма и способа отбора больных на операцию и возможности дооперационного прогнозирования клинического результата операции. Приведены убедительные данные, подтверждающие правомочность предлагаемого диагностического подхода. Так, у больных с монопатологией, которым была выполнена одна операция, было отмечено

85,6% положительных результатов как в ближайшем, так и в отдалённом периодах, на 66% возросло число больных, у которых удалось добиться целевого артериального давления и артериальной гипертензии 1 степени. Разница была статистически значимой ($p < 0,01$). Безрецидивная кумулятивная выживаемость за период наблюдения 8 лет не достигла медианы.

Полученные в ходе исследования данные по ряду позиций совпадают с результатами иностранных и отечественных авторов, однако данная работа является одной из немногих, в которой сформулирован комплексный подход, определяющий чёткую последовательность диагностических и оперативных методов для достижения наилучших результатов в лечении больных с резистентной артериальной гипертензией.

Диссертация содержит 7 выводов и 9 практических рекомендаций, закономерно сформулированных по результатам проведённого исследования.

Основные научные положения работы, вынесенные на защиту, подтверждаются заключением, выводами и практическими рекомендациями. Работа является законченным научным исследованием, посвящённым решению актуальной научно-практической проблемы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и даёт полное представление о значимости и актуальности проведённого исследования.

Принципиальных замечаний и возражений по содержанию и оформлению диссертации нет.

Вместе с тем, в плане дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

- У больных, которым выполняли каротидную эндартерэктомию, показанием к операции была именно резистентная артериальная гипертензия?
- Какие критерии заложены в предлагаемую Вами шкалу оценки риска развития почечных осложнений?
- Правомочно ли говорить о 100% хирургической безопасности предлагаемого Вами этапного подхода?

Заключение

Диссертация Фроловой Елены Владимировны «Хирургическое лечение больных с резистентной артериальной гипертензией», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. В работе посредством разработки диагностического алгоритма отбора и прогнозирования результатов операции, а также посредством определения тактики хирурга при выполнении операций при сочетании нескольких причин резистентной АГ, усовершенствованием технологии выполнения известных операций решена актуальная научная проблема хирургического лечения больных с резистентной артериальной гипертензией. Внедрение изложенных в работе научно-обоснованных тактических и технических решений хирургического лечения этой категории больных, вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистой хирургии и практического здравоохранения в целом, что соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Фролова Е.В. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 - «Сердечно-сосудистая хирургия».

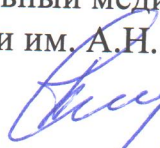
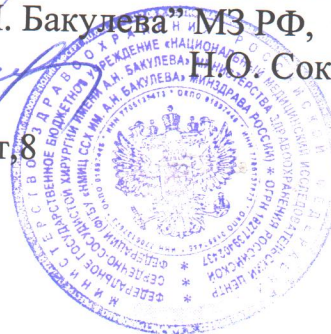
Официальный оппонент

Руководитель отделения хирургии
артериальной патологии ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор



В.С. Аракелян

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.С. Аракеляна заверяю
Учёный секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,
доктор медицинских наук

Адрес: 119049, г.Москва, Ленинский проспект, 8

Телефон +79175800808

e-mail:valeryarakelyan@hotmail.ru