ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Кисляк Оксаны Андреевны на диссертацию Приваловой Екатерины Алексеевна «Сосудистое ремоделирование у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом 2 типа, на фоне лечения Периндоприлом», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 -кардиология.

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время известно, что лечение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) должно определяться далеко не только антигипертензивной активностью медикаментозной терапии, но и возможностью препаратов реализовывать свои органопротективные свойства, особенно в отношении сосудистой стенки. Еще со времен оглашения результатов знаменитого исследования ASCOT стало ясно, что при одинаковом антигипертензивном эффекте, разные классы антигипертензивных препаратов оказывают различные влияния на жесткость и эластичность сосудов, характеризующие сосудистое старение, что отражается на снижении сердечно-сосудистой смертности. С этого времени стало очевидным, что выбор антигипертензивных средств должен основываться на исследованиях, изучающих именно такие аспекты лечения пациентов с АГ.

Установлено, что в основе патогенетических аспектов ускорения сосудистого старения при АГ лежит эндотелиальная дисфункция, а также фиброз и гипертрофия сосудистой стенки. Поэтому более глубокое изучение состояния сосудистого русла у пациентов – важная задача для оптимизации терапии, которая может приводить к формированию более благополучного прогноза.

Диссертационная работа Приваловой Екатерины Алексеевны относится именно к таким актуальным исследованиям. Она посвящена одной из актуальнейших проблем современной кардиологии – вопросам изучения

патогенетических аспектов раннего сосудистого старения и оптимизации терапии пациентов с АГ. В представленной работе также проанализированы результаты 12-месячной терапии иАПФ, с оценкой концентраций биомаркеров и состояния сосудистого русла до и после лечения. Описанный подход к обследованию пациентов является актуальным и соответствует задачам современной кардиологии.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования заключается в том, что автор применила комплексный подход к оценке выраженности эндотелиальной дисфункции, включающий в себя определение морфо-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях в сопоставлении с концентрациями биомаркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза. Полученные результаты расширяют и углубляют представления о влиянии антигипертензивных препаратов на столь важные детерминанты прогноза сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Автор в процессе исследования получил новые данные по двум важным направлениям. Прежде всего, показано, как влияет ИАПФ периндоприл на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), а с другой стороны, уточнены эффекты данного медикаментозного средства при АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа или без него.

Научно-практическая значимости полученных результатов

Научно-практическая значимость работы Приваловой Е.А. заключается в применении неинвазивных методик определения выраженности эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования для оптимизации лечения пациентов с ГБ с и без СД 2 типа. Актуальность представленных методик не вызывает сомнений, так как подобный подход к обследованию пациентов позволяет определить выбор оптимального алгоритма лечения пациентов с АГ. Главный результат работы, имеющий

научно-практическую значимость – это предложенный автором комплексный подход к оценке сосудистого русла у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (гипертонической болезнью (ГБ)) в зависимости от наличия СД 2 типа на различных уровнях с использованием фотоплетизмографии и капилляроскопии ногтевого ложа, уровня биомаркеров и их динамики на фоне терапии иАПФ (Периндоприлом).

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

Автор диссертации Е.А.Привалова четко сформулировала цель и задачи исследования, разработала алгоритм исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, вполне обоснованы, аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Достаточное количество включенных пациентов (n=62), детальный анализ с применением современных статистических методов обосновывает высокую достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций в рамках диссертационной работы. Группы пациентов достаточны (32 пациента с ГБ, и 30 пациента с ГБ и СД 2 тип), а также для оценки влияния терапии иАПФ проведено длительное проспективное наблюдение в течение 12 месяцев. Все пациенты прошли полное клинико-диагностическое обследование с неинвазивной оценкой состояния сосудистого русла и определением концентраций биомаркеров до и после 12 месячной терапии периндоприлом в дозе 10 мг в сутки. Для статистической обработки выбраны современные и адекватные объёмам выборки методики.

Общая характеристика работы

Диссертация Приваловой Е.А. выполнена по стандартному плану и состоит из введения, 5 глав: литературный обзор, материалы и методы, результаты собственного исследования до назначения периндоприла, результаты собственного исследования после 12 месячной терапии

периндоприлом и обсуждение полученных результатов. Диссертационная работа выполнена на 133 страницах печатного текста. В списке литературы 232 источника. Иллюстрирована 25 рисунком и 14 таблицами.

В разделе «Введение» автором обоснована актуальность исследования, конкретно сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна полученных результатов, их научное и практическое значение.

В обзоре литературы, представленном на 21 странице, развернуто и подробно изложены литературные данные по проблеме сосудистого старения и эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ. Проведен анализ результатов эпидемиологических исследований, посвященных вопросам заболеваемости АГ и СД и смертности при этих заболеваниях. Подробно описаны методы неинвазивного обследования этих пациентов, дана оценка значимости этих методов, отдельно обсуждены такие важные вопросы, как методика определения концентраций биомаркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны дизайн исследования и методики, использованные в диссертации. До этапа включения все пациенты с АГ проходили стандартное обследование и лечение в условиях кардиологического отделения № 1 УКБ №1. После скрининга на соответствие критериям включения/исключения всем участникам для оценки состояния сосудистого русла стенки крупных сосудов и сосудов микро-циркуляторного русла (МЦР) проводилась фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КК). На основании полученных результатов исследования, определялись типы поражения сосудистого русла. Если пациенты на момент отбора получали иАПФ или АРА2, проводился 2-х недельный отмывочный период, перед назначением Периндоприла А. Столь выверенный и отработанный дизайн исследования и современные методики, примененные автором, стали залогом высокой достоверности полученных результатов. Также представлена исчерпывающая характеристика групп изучаемых больных, выбраны и

представлены методики статистического анализа.

В третьей главе приведены результаты обследования пациентов в группах до назначения периндоприла в дозе 10 мг/сут. Эти данные имеют особую ценность и новизну. В этом разделе автором была проведена оценка функции эндотелия и ремоделирования сосудистого русла, оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов крупного калибра, оценка показателей структурных и функциональных нарушений артериол, оценка показателей структурных и функциональных нарушений сосудов на уровне капилляров, оценка уровня сывороточных маркеров сосудистого ремоделирования. Все эти результаты получены у пациентов с гипертонической болезнью с/без сахарного диабета 2 типа.

Фактически автором создана полноценная и максимально полная картина состояния сосудистого русла не только у пациентов с ГБ, но и у пациентов с сочетанием ГБ и СД 2 типа. Результаты, полученные при обследовании пациентов до назначения иАПФ (периндоприл 10 мг/сут) показали, что в группе ГБ с СД 2 типа изменения более значимые как на уровне крупных сосудов, так и микроциркуляторного русла. Такая же тенденция отмечена при оценке уровней концентрации биомаркеров фиброза и эндотелиальной дисфункции.

Данные, изложенные в главе 3, стали основой для формулирования 2-х важнейших положений, которые автор выносит на защиту: структурно-функциональное ремоделирование сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла вносит значительный вклад в прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него, определяя поражение органа-мишени – почки; наличие СД 2 типа является важным дополнительным фактором риска, приводящим к развитию дисфункции эндотелия, более выраженным структурнофункциональным нарушениям сосудистого русла на всех его уровнях у больных ГБ, все это приводит к более быстрому прогрессированию осложнений, поражению органов-мишеней у больных ГБ,

имеющих также СД 2 типа.

В главе 4 автор также приводит собственные данные, но уже касающиеся динамике ранее определенных параметров у больных ГБ с/без СД 2 типа на фоне приема Периндоприла А. При повторном обследовании пациентов после 12-месячной терапии периндоприлом показано значительное улучшение параметров сосудистого ремоделирования с достижением нормальных значений в группе ГБ, а в группе ГБ с СД 2 типа отмечено достоверное улучшение в виде снижения жёсткости крупных сосудов и увеличения плотности капиллярной сети. При оценке концентрации биомаркеров отмечена такая же тенденция. Полученные в работе результаты свидетельствуют о практической значимости и необходимости комплексного подхода при обследовании пациентов с определением состояния сосудистого русла и уровнями биомаркеров для оптимизации терапии пациентов с ГБ с и без СД 2 типа.

По результатам двух глав собственных исследований можно говорить о том, что выявленная взаимосвязь между выраженностью структурнофункциональных показателей ДЭ, фиброза сосудистой стенки и серологическими биомаркерами фиброза и вазоспазма позволяет оптимизировать антигипертензивную терапию для вторичной профилактики поражения органов-мишеней, предотвращения сердечно-сосудистых событий и осложнений.

В главе заключение подробно проанализированы полученные результаты, проведено полноценное сопоставление с имеющимися данными мировой литературы. Сделаны выводы о значительном положительном влиянии лечения периндоприлом на состояние сосудистого русла и концентрации биомаркеров.

Выводы и практические рекомендации выверены и соответствуют результатам диссертационной работы.

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание представленной работы, построен в соответствии со структурой диссертации.

Основные результаты проведенной работы полностью отражены в 3 печатных научных статьях. Все работы опубликованы в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК и Scopus, результаты исследования доложены на международном конгрессе.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Приваловой Екатерины Алексеевны на тему «Сосудистое ремоделирование у пациентов с гипертонической болезнью, в том числе и с сахарным диабетом 2 типа, на фоне лечения Периндоприлом» представляет собой законченный научно-квалификационную работу. В диссертации представлено решение современной и важной научной задачи-неинвазивное определение критериев оценки состояния сосудистого русла и выраженности эндотелиальной дисфункции при помощи методик видеокапилляроскопии, фотоплетизмографии и ИФА метод определения биомаркеров фиброза и эндотелиальной дисфункции, что имеет важное значение для специальность 14.01.05-кардиологии.

Обследование выполнено в группах ГБ с и без сахарного диабета до и после лечения периндоприлом в течение 12 месяцев в дозе 10 мг в сутки, что позволило оценить влияние иАПФ на сосудистое ремоделирование и эндотелиальную дисфункцию.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 16 « Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономным образовательным учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённым приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор,

Привалова Екатерина Алексеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности (3.1.20)14.01.05- кардиология.

Официальный оппонент

заведующая кафедрой факультетской терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

доктор медицинских наук (14.01.05 -кардиология)

профессор О.А. Кисляк.

Подпись профессора, д.м.н. Кисляк ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

кандидат медицинских наук

доцент О.М. Демина

13.07.2022 г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д1

тел.: 8 (495) 434-84-64

e-mail: uchsovet@rsmu.ru