

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Анисимовой Елены Алексеевны
«Клиническая эффективность монотерапии блокаторами
ангиотензиновых рецепторов и кальциевых каналов у больных
артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальностям 14.01.05 - кардиология
и 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Распространенность артериальной гипертонии (АГ) у больных ревматоидным артритом (РА) составляет от 38 до 73%, при этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смертности среди этой категории больных. Это связано, в первую очередь, с активацией воспалительного процесса – Т-клеточного иммунного ответа, продукции TNF- α , IL-6, СРБ, экстрацеллюлярных матричных металлопротеиназ и других маркеров системного воспаления, являющихся в том числе и детерминантами развития атеросклероза и других ССЗ. В результате системное воспаление во всем организме приводит к проатерогенной перестройке, а именно оксидативному стрессу, дислипидемии, инсулинорезистентности, прогрессирующей эндотелиальной дисфункции и ригидности сосудистой стенки. Кроме этого, такие факторы риска, как малая физическая активность, обусловленная суставным синдромом, прием базисной лекарственной терапии (НПВП, ингибиторов ЦОГ-2, кортикостероидов и др.) могут привести к высокой степени АГ и недостаточному ее контролю у пациентов с РА.

Перед медицинской наукой стоит задача глубокого изучения механизмов развития ССЗ при данном заболевании с позиций оценки патофизиологических нарушений сосудистой регуляции, а также внедрения эффективных способов медикаментозной коррекции. Если вопросы влияния системного воспаления при РА на такие патогенетические звенья ССЗ, как эндотелиальная дисфункция, ригидность сосудистой стенки, дислипидемия

нашли отражение в современных исследованиях, то аспекты формирования цереброваскулярных нарушений при РА и разработка методических подходов к дифференцированному назначению антигипертензивной терапии с учётом влияния на цереброваскулярную реактивность остались за кулисами кардиологии и ревматологии. Крайне мало клинических исследований, посвященных вопросам сравнительной оценки эффективности различных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с РА.

В этой связи диссертационная работа Е.А. Анисимовой, которая представляет собой рандомизированное, контролируемое, сравнительное проспективное исследование, направленное на изучение эффективности двух современных антигипертензивных препаратов – валсартана и амлодипина и их влияния на цереброваскулярную реактивность, является актуальной и востребованной как с точки зрения фундаментальной теории, так и с практической точки зрения рационального применения этих препаратов.

Научная новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В ходе выполнения работы автором впервые были получены новые данные фундаментального характера о характере патологических изменений ауторегуляции мозгового кровотока, проявляющихся снижением резерва вазодилатации и констрикции мозговых артерий, которые коррелируют с увеличением ригидности сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией у больных РА, коморбидным с АГ.

Впервые в сравнительном аспекте изучено влияние монотерапии валсартаном и амлодипином на циркадный профиль АД, эндотелиальную функцию, показатели цереброваскулярной реактивности и сосудистой жесткости, кровотока и толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у больных РА и АГ. Автором впервые убедительно доказано, что у данной категории больных блокаторы ангиотензиновых рецепторов имеют некоторые преимущества перед блокаторами кальциевых каналов по степени влияния на цереброваскулярную реактивность при сопоставимом гипотензивном эффекте.

Исходя из вышеизложенного, полученные Е.А. Анисимовой результаты определяют новизну исследования в рамках специальности 14.01.05 – кардиология, а именно п.5 «Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония» и п.14 «Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний», и специальности 14.01.04 – внутренние болезни, а именно п.2. «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и п.4. «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность и достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме клинического материала (62 пациента) и продуманном дизайне исследования, предусматривающем наличие двухнедельного элиминационного периода и дальнейшее сравнительное исследование изучаемых параметров в параллельных группах через 1 и 6 месяцев после назначения блокаторов ангиотензиновых рецепторов и кальциевых каналов. В работе использованы современные методы клинического исследования (суточное мониторирование АД, транскраниальная доплерография средних мозговых артерий с нагрузочными пробами, ультразвуковое исследование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа, сфигмографическая оценка скорости распространения пульсовой волны, ультразвуковая оценка эндотелиальной функции). Для количественной обработки полученных данных автором использованы современные методы с помощью пакета программ «STATISTICA 10.0», которые позволяют аргументировать достоверность положений и выводов диссертации.

Материалы диссертации хорошо апробированы и достаточно полно представлены в печати (21 научные работы, из которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ). Результаты работы внедрены в практическую деятельность НИИ кардиологии Томского НИМЦ и клиник ФГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Полученные в рамках диссертационной работы данные существенно расширяют имеющиеся на сегодняшний день представления о механизмах изменений цереброваскулярной реактивности при сочетании АГ и РА. Важным практическим аспектом работы является обоснование возможности применения неинвазивной информативной методики транскраниальной доплерографии с нагрузочными пробами, разработанной в НИИ кардиологии, позволяющей всесторонне оценить состояние ауторегуляции мозгового кровотока. В работе представлены патофизиологические составляющие реакции мозгового кровотока при проведении гипероксической и гиперкапнической нагрузочных проб.

Чрезвычайно важным для клинической практики является установление клинических особенностей антигипертензивного действия блокаторов ангиотензиновых рецепторов и кальциевых каналов у больных АГ и РА, что, несомненно, найдет широкое применение в практической кардиологии и ревматологии. Диссертантом разработаны и внедрены в деятельность лечебно-профилактических учреждений безопасные и эффективные подходы к ранней диагностике цереброваскулярных нарушений и их коррекции антигипертензивными препаратами.

Рекомендации по использованию материалов диссертационного исследования. Результаты научного исследования рекомендуется оформить в виде методических рекомендаций или пособия для врачей, которые могут быть использованы в качестве учебных материалов для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов, а также при осуществлении последипломного образования врачей. Основные положения и выводы

диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе на кафедрах кардиологии, фармакологии, терапии профильных медицинских вузов для студентов лечебного, фармацевтического факультетов и врачей соответствующих специальностей на факультете повышения квалификации в рамках аккредитации специалистов. Практические выводы, касающиеся применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов и кальциевых каналов у больных АГ и РА, могут быть использованы в работе широкого круга практических врачей в амбулаторных и стационарных ЛПУ.

Общая характеристика работы. Диссертация построена традиционно, лаконично и содержательно изложена на 153 страницах машинописного текста хорошим научным языком, содержит 28 таблиц и 11 рисунков, состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования», выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 266 источников, из которых 72 отечественных, 194 иностранных.

Во введении автором обоснована актуальность диссертационного исследования, сформулирована цель, задачи, основные положения, показаны научная новизна работы, ее теоретическая и практическая значимость. Глава «Обзор литературы» состоит из нескольких разделов, в которых представлены современные представления о ревматоидном артрите и его коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями, механизмах формирования АГ при РА, освещены вопросы цереброваскулярной реактивности при АГ и обоснован выбор изучаемых антигипертензивных препаратов.

В главе «Материал и методы исследования» представлена подробная характеристика клинических групп, дизайна и методов исследования. Для решения поставленных задач был использован комплексный подход с применением современных высокотехнологичных и информативных методов (суточное мониторирование АД, транскраниальная доплерография средних

мозговых артерий с нагрузочными пробами, ультразвуковое исследование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа, сфигмографическая оценка скорости распространения пульсовой волны, ультразвуковая оценка эндотелиальной функции и др.).

В главе «Результаты собственного исследования» представлены в виде таблиц и рисунков полученные данные, которые хорошо прокомментированы в тексте. Подробно изложены фактические сравнительные данные о переносимости валсартана и амлодипина, влиянии этих препаратов на уровень офисного АД и суточный профиль АД, показатели цереброваскулярной реактивности, толщину комплекса интима-медиа и кровотоков в сонных артериях, показатели эндотелиальной функции и сосудистой жесткости у больных АГ и РА.

В главе «Обсуждение результатов исследования» проведен анализ полученных результатов в соответствие с современными данными литературы, отражающими научные взгляды на механизмы АГ при РА. Опираясь на собственные результаты и данные литературы, Е.А. Анисимова представила в этой главе основные доказательства положений, выносимых на защиту. Выводы соответствуют поставленным задачам, аргументированы и полностью согласуются с полученным фактическим материалом. Содержание автореферата полностью соответствует диссертации.

Личный вклад соискателя. Автором лично проводилось клиническое обследование больных, участие в проведении и оценка показателей СМАД, цереброваскулярной реактивности, эндотелиальной функции, интерпретация полученных данных, статистическая обработка материала, анализ литературных данных и подготовка публикаций и докладов по материалам выполненной работы.

Принципиальных недостатков в рецензируемой работе не обнаружено. Всё перечисленное выше позволяет дать анализируемой диссертации Е.А. Анисимовой позитивную оценку, а изложенные ниже вопросы и пожелания имеют исключительно дискуссионный или рекомендательный характер.

1. Критерием включения в исследование являлся возрастной диапазон 30-70 лет (средний возраст 60 лет). Как учитывались возрастные изменения состояния сосудов головного мозга при анализе цереброваскулярной реактивности в анализируемой когорте и что, на ваш взгляд, в данном случае было наиболее определяющим в патогенезе выявленных нарушений – атеросклероз или системное воспаление? Хотелось бы уточнить, каковы предполагаемые механизмы изменения скорости кровотока в средней мозговой артерии у больных АГ и РА при отсутствии гемодинамически значимых стенозов в этом бассейне?

2. Оценивалось ли состояние цереброваскулярной реактивности и других изучаемых параметров у больных АГ без сопутствующего РА и у больных РА без сопутствующей АГ?

3. Проводилась ли оценка зависимости выявленных эффектов от дозы антигипертензивных препаратов, учитывая использование в исследовании самых разных доз – 2,5-10 мг/сут амлодипина и 40-320 мг/сут валсартана?

4. В качестве пожелания. По понятным причинам проведение и, главное, грамотная оценка результатов транскраниальной доплерографии мозговых артерий врачом, ежедневно занимающегося рутинной клинической практикой, не всегда возможна. Весьма актуальным представляется создание формулы прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии, что потребует установления взаимосвязей между изучаемыми параметрами и результативностью лечения, а также оценки их прогностической ценности на основании анализа исходной степени отклонения от «эталонных» значений цереброваскулярной реактивности.

Заключение. Диссертационная работа Анисимовой Елены Алексеевны «Клиническая эффективность монотерапии блокаторами ангиотензиновых рецепторов и кальциевых каналов у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится

новое решение актуальной медицинской задачи в области кардиологии и внутренних болезней, а именно на основании анализа цереброваскулярной реактивности, сосудистой жесткости и эндотелиальной функции у больных АГ в сочетании с РА проведена оценка эффективности и обоснован выбор антигипертензивных препаратов. По актуальности, объему проведенных исследований, их методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов диссертация Е.А. Анисимовой соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакциях от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни.

Руководитель терапевтического отделения
 Филиала «Томский НИИ курортологии и физиотерапии»
 ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр»
 ФМБА России, д.м.н.

21.04.2014

И.Н. Смирнова

Подпись И.Н. Смирновой заверяю
 Директор Филиала ТНИИКиФ
 ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России



А.А. Зайцев

Смирнова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель терапевтического отделения Филиала «Томский НИИ курортологии и физиотерапии» ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1, тел 3822-90-65-05, факс: 3822-51-21-15, e-mail: irin-smirnova@yandex.ru