

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ГОСУДАРСТВЕННОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ
НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
к. мед. н. доцент



Торба А.В.

« *декабрь* » 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Михайличенко Евгении Сергеевны «Комбинированное использование сартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-патофизиологические корреляции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность для науки и практики

Актуальность исследования особенностей патогенеза и клинического течения артериальной гипертензии (АГ) остается весьма значимой. Это обусловлено высоким уровнем летальности от сердечно-сосудистых событий, прежде всего инфаркта миокарда и инсульта, непосредственно связанных с АГ. Несмотря на проведенные исследования, на сегодняшний день механизмы развития АГ недостаточно ясны. Остается невыясненным и ряд вопросов, касающихся лечения АГ, в частности особенности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных с эссенциальной АГ за счет улучшения тактики сочетанного использования сартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов. Для достижения поставленной цели было решено ряд задач, в частности – разработаны критерии выбора исследуемой комбинации гипотензивных

препаратов на старте лечения больных с АГ, оценена эффективность и безопасность комбинированного применения валсартана и спиронолактона в фиксированной дозе 25 мг в сутки, изучена плотность рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT1R) в сосудистой стенке у больных с АГ и атеросклерозом и ее связь с некоторыми генетическими регуляторными механизмами.

В настоящем исследовании использованы общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, измерение уровня артериального давления), лабораторные (исследование анализа крови на креатинин, трансаминазы, общий холестерин, липопротеиды, триглицериды, калий, альдостерон), широкий спектр современных инструментальных методов исследования (электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, проведение пробы с реактивной гиперемией), комплекс молекулярно-генетических исследований, а также статистический анализ полученных показателей.

Основные научные результаты и их значимость для науки и производства

В результате проведенного исследования установлена неоднородность активности тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в стенке артерий у больных с АГ и мультифокальным атеросклерозом, выявлено отсутствие связи тканевой экспрессии AT1R с вариантами полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровнями циркулирующих микро-РНК-155.

В ходе исследования установлено, что для больных с АГ характерны патологические варианты циркадных ритмов АД (варианты «non-dipper», «over-dipper», «night-peaker» были выявлены у 82,4% больных), более высокие показатели вариабельности АД, пульсового АД, величины и скорости утреннего подъема АД. Среди больных с АГ с высокой частотой выявлялись признаки сердечно-сосудистого ремоделирования: гипертрофия

левого желудочка (ГЛЖ) была выявлена у 87,25 % больных, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий – у 75,5 % больных, нарушение функции эндотелия – у 81,7 % больных.

При проспективном наблюдении как степень снижения АД, так и благоприятные эффекты лечения на суточный профиль АД (циркадный ритм АД, вариабельность АД, величину и скорость утреннего подъема АД, пульсовое АД) были более выраженными на фоне лечения, основывающегося на приеме комбинации валсартана со спиронолактоном в сравнении с лечением, основывающимся на приеме валсартана. Также в группе спиронолактона констатировались более выраженные органопротекторные эффекты терапии: регресс ГЛЖ, уменьшение толщины КИМ сонных артерий, нормализация функции эндотелия, уменьшение сосудистой резистентности. В ходе исследования наблюдалась удовлетворительная переносимость обоих лечебных режимов; ни в одном из случаев не зарегистрировано выраженной гиперкалиемии и гинекомастии; отмены лечения не потребовалось ни в одном из наблюдений.

Проведенный дополнительный анализ в группе больных, принимавших комбинированную терапию сартаном и спиронолактоном, выявил связь между более высокой гипотензивной и органопротекторной эффективностью лечения и такими характеристиками больных, как возраст менее 60 лет, наличие избыточной массы тела или ожирения, наличие АГ 2 или 3 степени, наличие выраженной и/или концентрической ГЛЖ, что легло в основу разработки критериев выбора комбинации валсартана с невысокой фиксированной дозой спиронолактона в качестве основы гипотензивного и органопротекторного лечения у лиц с эссенциальной АГ.

Значимость для науки результатов исследований заключается в том, что у больных с АГ установлена безопасность, а также высокая гипотензивная и органопротекторная эффективность комбинированного применения сартана с антагонистом минералокортикоидных рецепторов, разработаны критерии выбора данной комбинации препаратов у больных с

эссенциальной АГ уже на старте терапии. Кроме того, результаты исследования показали неоднородность активности тканевой РААС у больных с АГ и атеросклерозом, а также отсутствие ее связи с полиморфизмом A1166C гена *AT1R* и уровнями микро-РНК-155, чем опровергли, продемонстрированные ранее результаты *in vitro*.

Практическое значение результатов исследования определяется тем, что они нашли применение в практике работы Донецкого клинического территориального медицинского объединения (отделение неотложной кардиологии), Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (отделение неотложной кардиологии и тромболизиса, отделение реабилитации), Дорожной клинической больницы станции Донецк (отделение кардиологии), Центральной клинической больницы №1, г. Донецк (отделение терапии, отделение кардиологии), а также в педагогический процесс ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», что подтверждено актами внедрения. Результаты проведенного диссертационного исследования могут использоваться в амбулаторной практике (терапевты, семейные врачи, кардиологи поликлиник и центров первичной медико-санитарной помощи), а также в стационарах (терапевтических, кардиологических).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования Е.С. Михайличенко носят прикладной характер и могут быть использованы как в клинике внутренних болезней – в целом, так и кардиологии – в частности. На основании полученных автором результатов рекомендуется всем больным с эссенциальной АГ проведение амбулаторного мониторинга АД, эхокардиографического исследования, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и выполнение пробы с реактивной гиперемией на плечевых артериях с целью более полной оценки особенностей АГ и вовлечения органов-мишеней.

Полученные новые научные данные могут использоваться в педагогическом процессе медицинских вузов, что позволит повысить качество подготовки специалистов.

Материалы исследования доложены на 15 конференциях, съездах, конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 23 печатные работы, из них 8 статей, 15 тезисов в сборниках научно-практических конференций.

Замечания

Следует отметить, что при проведении статистической обработки материала целесообразнее было бы использовать вместо стандартного отклонения стандартную ошибку, как более привычную характеристику. Кроме того в разделе 5 таблица 5.2 несколько перегружена и сложна для восприятия, желательно было бы разбить ее на отдельные составляющие. Однако данные замечания не являются принципиальными и не умаляют научного и практического значения выполненной работы.

Заключение

Диссертация Михайличенко Евгении Сергеевны «Комбинированное использование сартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-патофизиологические корреляции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора А.Э. Багрия, является завершённой научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной задачи современной кардиологии: у больных с эссенциальной АГ доказана гипотензивная и органопротективная эффективность комбинированной терапии сартаном и антагонистом минералокортикоидных рецепторов, обоснованы критерии выбора данной комбинации для больных с АГ, выявлены особенности тканевой экспрессии компонентов РААС в артериях больных с АГ и атеросклерозом, изучена ее связь с полиморфизмом A1166C гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и уровнями микро-РНК-155. Новые научные результаты, полученные диссертантом имеют

существенное значение для медицинской науки и практики в целом и кардиологии в частности. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы.

Работа отвечает требованиям п. 2.2. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии с профпатлогией ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» « 02 » декабря 2019 г., протокол № 5

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии с профпатологией
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»,
д.мед.н., профессор



Ю.Н. Колчин

ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
91045, ЛНР, г. Луганск, квартал 50 лет Оборона Луганска, д. 1 г.,
тел.(0642) 34-71-13; факс (0642) 34-71-16; www.lgmu.ru;
e-mail: kanclgmu@mail.ru

Профессор Ю.Н. Колчин согласен на автоматизированную обработку персональных данных.



личная подпись *Колчин Ю.Н.*
ЗАВЕРЯЮ
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ
ГУ ЛНР «ЛГМУ
ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
Коробкова С.И.
Коробкова С.И.