

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

и инновационному

развитию ФГБОУ ВО КГМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор

Липатов Вячеслав Александрович



2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации

Стрельцовой Анастасии Михайловны на тему: «Клиническое значение изменений эластичности магистральных артерий и гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы исследования определяется высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) и сохранением ее как ведущего фактора риска развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и их фатальных осложнений, определяющих высокую сердечно-сосудистую

смертность, инвалидизацию и низкое качество жизни больных. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенным заболеваний печени во всем мире, и согласно последним данным (Maugice J., 2018), каждый четвертый взрослый человек имеет данное заболевание. В настоящее время доказано наличие общих звеньев патогенеза поражения печени при НАЖБП и АГ – активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентность, системное воспаление, которые реализуется в нарушениях жестко-эластических свойств артериальной стенки, что обеспечивает развитие ремоделирования сосудистой стенки и формирование гипертонической ангиопатии как поражения органа-мишени с последующим развитием атеросклероза (Драпкина О.М., 2016) приводит к росту числа больных с сочетанной патологией АГ и НАЖБП. Сосудистая стенка, с одной стороны, является органом – мишенью у пациентов с АГ и НАЖБП, а с другой, снижение ее эластичности повышает риски развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако исследования о взаимном влиянии гепатокардиальных систем и их роли в прогрессировании АГ и НАЖБП, представлено крайне недостаточно. Имеются лишь отдельные исследования, свидетельствующие о позитивном влиянии блокаторов РААС, наряду с их известным ангиопротективным эффектом, на прогрессирование фиброза печени у коморбидных пациентов с АГ и НАЖБП. Вместе с тем, вопросы о влиянии других ангиопротективных средств и их комбинаций, используемых при лечении АГ, на течение НАЖБП остаются не изученными. Остается открытым вопрос о влиянии НАЖБП на функциональное состояние ключевых патогенетических систем и органов мишеней при наличии сочетанной АГ. Не определена роль нарушений со стороны углеводного, липидного, пуринового обмена, структурно-функционального состояния сердца и печени на течение АГ и НАЖБП.

В этой связи, представленная на рассмотрение диссертация Стрельцовой А.М., посвященная исследованию клинического значения изме-

нений эластичности магистральных артерий, состояния углеводного, липидного и пуринового обмена, параметров системного воспаления и гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с АГ и НАЖБП на течение и прогрессирование сочетанной патологии представляется крайне актуальным, а ожидаемые результаты важными для практического здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в рамках проспективного сравнительного исследования больных с АГ и НАЖБП на достаточно репрезентативной выборке показано клиническое значение изменений эластических свойств магистральных артерий через комплексную оценку состояния магистральных артерий во взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием печени и сердца, суточным мониторингом артериального давления (СМАД), центрального аортального давления (ЦАД), показателями углеводного, липидного и пуринового обменов, хронического системного воспаления, дисфункцией жировой ткани, выраженностью висцерального ожирения и инсулинорезистентности у пациентов с АГ и НАЖБП.

Также представлен фенотип пациента с АГ и НАЖБП, особенности СМАД и ЦАД, вегетативного гомеостаза, жесткости магистральных артерий, особенности липидного, углеводного и пуринового обменов, инсулинорезистентности, сосудистый возраст и сердечно-сосудистый риск у данной категории больных.

Определены особенности гепатокардиальных отношений в их взаимосвязи с изменениями показателей СМАД, ЦАД, эластичности магистральных артерий, липидного, углеводного и пуринового обменов, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления у больных с АГ и НАЖБП.

Автором проведен детальный анализ изменений эластических свойств магистральных артерий, показателей СМАД и ЦАД, показателей структурно-

функционального состояния сердца и печени, углеводного, липидного и пуринового обменов, вегетативного гомеостаза, сердечно-сосудистого риска и качества жизни больных с АГ и НАЖБП на фоне 24-недельной антигипертензивной терапии (рампиприл и индапамид).

Научно-практическая значимость исследования

Проведенный анализ диссертации позволяет рассматривать ее как научное исследование, в котором решаются важные теоретические и практические задачи. Научная ценность диссертационной работы Стрельцовой Анастасии Михайловны заключается в расширении представлений о патогенетических особенностях АГ у больных с коморбидной патологией, роли вегетативной дисрегуляции, макрососудистых нарушений, хронического воспаления, инсулинорезистентности в течении АГ и НАЖБП при их сочетании у больных. В работе обосновано проведение комплексного обследования, включающего суточное мониторирование АД и центрального АД, ультразвуковое исследование сердца и печени, оценку состояния крупных артерий, параметров вариабельности сердечного ритма, углубленного лабораторного исследования. Полученные данные могут служить основой для раннего выявления структурно-функциональных изменений сердца, сосудов, печени и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и НАЖБП.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений (120 пациентов), тщательным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием с использованием современных и информативных, полностью отвечающих поставленным задачам методов исследования (оценка центрального и периферического АД, артериальной ригидности, органов-

мишеней, состояния углеводного, липидного, пуринового обменов, инсулинорезистентности, висцерального ожирения, маркеров воспаления), адекватными, трансформативными методами статистической обработки данных. Это позволило автору получить правдивые достоверные результаты, сделать обоснованные выводы и сформулировать важные для клинической реализации практические рекомендации.

Структура и содержание работы

Структура и содержание диссертационной работы представляют завершённую научную рукопись. Диссертация изложена на 215 страницах, содержит 67 таблиц и 31 рисунок. Автореферат и научные публикации автора достаточно полно отражают основное содержание диссертационного исследования, его главные положения, результаты и выводы.

Глава 1 содержит обзор литературы, который представлен в 5 разделах, посвящённых эпидемиологии АГ и НАЖБП, рассмотренные в литературе особенности состояния магистральных артерий, структурно-функционального состояния сердца и печени, гепатокардиальные взаимоотношения у пациентов с АГ и НАЖБП, а также возможные варианты антигипертензивной терапии больных с данной сочетанной патологией. Исходя из анализа литературных источников, в доступной литературе практически не представлены данные о гепатокардиальных взаимоотношениях у пациентов с сочетанием АГ и НАЖБП. Один из разделов обзора посвящён антигипертензивной терапии, которую можно рекомендовать и рассматривать как эффективную комбинацию у данной категории больных. В целом, обзор свидетельствует о глубоком знании автором диссертации как решённых, так и спорных вопросов диагностики и лечения АГ у лиц с НАЖБП, что в полной мере отражается в главах собственных исследований и обсуждении полученных результатов.

Глава 2 посвящена материалу и методам исследования, его организации. В исследование включено 120 пациентов, составивших 2

группы: изолированная АГ и АГ в сочетании с НАЖБП. На 1 этапе исследования проведено комплексное обследование пациентов, оценены взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца, печени, сосудов с параметрами характеризующими вегетативную дисрегуляцию, тяжесть метаболических нарушений и системного воспаления, показатели углеводного, липидного и пуринового обменов. Проведены различные линейные, множественные, логистические регрессионные анализы, ROC-анализы, позволившие установить взаимосвязи изученных параметров.

Глава 3 посвящена особенностям клинического статуса, состояния магистральных артерий, структурно-функционального состояния сердца и печени, показателей вариабельности ритма сердца, оценке 10-летнего и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений, сосудистого возраста, особенностям показателей СМАД и ЦАД, оценке маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани, особенностям углеводного, липидного и пуринового обменов, синдромов инсулинорезистентности и хронического системного воспаления, показателей качества жизни. Также проведен анализ влияния повышения жесткости магистральных артерий на структурно-функциональное состояние сердца, вегетативный гомеостаз. Изучены особенности гепатокардиальных взаимоотношений, патогенетический вклад инсулинорезистентности, системного воспаления, липидного и пуринового обменов в формирование поражения сердца, сосудов и печени у больных АГ и НАЖБП.

Исследование показало, что в основной группе достоверно чаще выявлялись пациенты с ночным повышением АД и выявлена тесная связь систолического АД с повышением жесткости сосудистой стенки по артериям эластического типа. Также отмечена связь между ростом скорректированного QT на ЭКГ и толщиной эпикардиальной жировой ткани, и связь между снижением эластичности сосудистой стенки и повышением шансов гипертрофии левого желудочка. У пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными изолированной АГ, были достоверно выше сосудистый возраст,

5-летний и 10-летний риски ССО, что было связано с увеличением жесткости стенки магистральных артерий в сосудах эластичного типа, индекса стеатоза печени, висцерального ожирения и инсулинорезистентности, активности ГГТП и уровня мочевой кислоты, толщины эпикардального жира у коморбидных пациентов.

Глава 4 посвящена анализу влияния комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом и рекомендаций по изменению образа жизни на клинический статус, эластичность магистральных артерий, структурно-функциональные параметры сердца и печени, вегетативную регуляцию, висцеральное ожирение, хроническое системное воспаление, параметры липидного, углеводного обменов, инсулинорезистентность, качество жизни у больных с АГ и НАЖБП. Проведенная терапия способствовала у пациентов с АГ и НАЖБП достижению целевых уровней офисного АД, статистически значимо снизила суточное АД, способствовала повышению эластичности магистральных артерий, выраженности гипертрофии левого желудочка, 5-летнего и 10-летнего рисков сердечно-сосудистых осложнений, а также достоверно не повлияла на продолжительность интервала QT на ЭКГ.

Глава 5 содержит обсуждение результатов исследования и их сопоставление с данными литературы, полученными ранее. Обсуждение содержит аргументированные объяснения выявленных закономерностей и патогенетических взаимоотношений.

Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам проделанной работы, целям и задачам исследования.

Практические рекомендации представляются обоснованными, конкретными, четко сформулированными.

Диссертация хорошо иллюстрирована наглядными таблицами, графиками, схемами и диаграммами.

По теме диссертации было опубликовано 23 печатные работы, отражающие основное содержание работы, в том числе 9 в изданиях,

рекомендованных ВАК Российской Федерации, 11 в журналах, входящих в международную базу данных Scopus, в материалах российских научных конференций – 9, в материалах международных конгрессов - 4. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных: № 2021623023 от 17 декабря 2021 года. Результаты доложены на научно-практических мероприятиях международного, всероссийского и регионального уровней.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационного исследования имеют большое значение для практического здравоохранения и могут быть использованы врачами-кардиологами, гастроэнтерологами, терапевтами, врачами общей практики в рамках стандартного обследования больных с АГ. Полученные автором данные могут быть также использованы для дальнейших научных исследований при анализе эффективности мер по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у лиц с АГ в сочетании с НАЖБП.

Основные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику клиники семейной медицины ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России и кардиологическое отделение Клиники №1 ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России.

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 23 печатных работах, из них 9 статей в журналах из перечня рецензируемых изданий, рекомендуемых для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени. Автором получено свидетельство о государственной регистрации базы данных. Научные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на многочисленных конференциях международного, всероссийского и регионального уровней.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В процессе рассмотрения работы возникли вопросы, носящие уточняющий характер.

1. С чем связана большая частота встречаемости удлиненного интервала QT на ЭКГ у пациентов с АГ и НАЖБП в сравнении с пациентами с изолированной АГ?
2. Как объяснить снижение уровня С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа в плазме крови на фоне длительной антигипертензивной терапии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Стрельцовой Анастасии Михайловны на тему: «Клиническое значение изменений эластичности магистральных артерий и гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни полностью соответствует заявленной специальности. Диссертация является научно-квалифицированной работой, в которой автором решена актуальная научная задача, посвященная изучению клинического значения изменений эластичности магистральных артерий и гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с АГ и НАЖБП, имеющая важное социально-экономическое значение, а внедрение ее результатов в клиническую терапевтическую практику несомненно вносит значительный вклад в развития терапии и позволит повысить эффективность лечения и вторичной профилактики АГ в сочетании с НАЖБП. Диссертационная работа Стрельцовой Анастасии Михайловны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.09.2022 г. № 1690 в части требований,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

Отзыв обсужден и принят на заседании сотрудников кафедры внутренних болезней №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 14 ноября 2022 года).

Заведующий кафедры внутренних болезней №2

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор

 В.П. Михин

« 18 » ноября 2022г

Подписи д.м.н., профессора Михина В.П.

заверяю:

Ученый секретарь
ученого совета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
доктор биологических наук,
профессор



 Медведева Ольга Анатольевна

« 18 » ноября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России): 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3, телефон: +7(4712)588-137, e-mail: kurskmed@mail.ru, сайт: <https://kurskmed.com>

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по кандидатской диссертации Стрельцовой Анастасии Михайловны на тему «Клиническое значение изменений эластичности магистральных артерий и гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; тел. 8(8442)38-50-05; эл. почта: post@volgmed.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.volgmed.ru>).

Полное и сокращённое название ведущей организации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)
Место нахождения	г. Курск, ул. К. Маркса, д.3.
Почтовый адрес	305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3.
Телефон	+7(4712) 588-137
Адрес электронной почты	kurskmed@mail.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	https://kurskmed.com/
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя	Лазаренко Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач

ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	РФ, заслуженный деятель науки РФ, ректор ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание сотрудника ведущей организации, предоставившего отзыв	Михин Вадим Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях	<p>1. Михин, В. П. Изменения дисфункции сосудистого эндотелия на фоне длительной терапии статинами больных артериальной гипертонией с высоким сердечнососудистым риском / В. П. Михин, В. В. Воротынцева // Терапия. – 2021. – Т. 7. – № 2(44). – С. 15-22.</p> <p>2. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной Российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида / А. О. Конради, С. В. Недогода, А. О. Недошивин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 89-97.</p> <p>3. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках Российской акции скрининга МММ19 / О. П. Ротарь, К. М. Толкунова, В. Н. Солнцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 98-108.</p> <p>4. Оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов у больных эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от пораженных органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии / Е. В. Гаврилюк, И. В. Евсегнеева, В. П. Михин, А. Ю. Нуртазина // Иммунология. – 2020. – Т. 41. – № 5. – С. 441-447.</p> <p>5. Иммунные нарушения и артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией / Е. В. Гаврилюк, А. И. Конопля, В. П. Михин [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13. – № 2-2(22). – С. 736-738.</p>

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Стрельцова Анастасия Михайловна не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной
работе и инновационному
развитию ФГБОУ ВО КГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук
профессор



В.А. Липатов

«03» октября

2022г