

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
д.м.н., доцент
А.С. Благонравова
« 04 » _____ 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации

Лобановой Надежды Юрьевны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: **«Особенности течения и диагностики субклинического атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью и факторами сердечно-сосудистого риска»**
по специальности **3.1.20. Кардиология**

Актуальность темы диссертации

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2021 г.) распространенность гипертонической болезни (ГБ) среди населения стран с разным уровнем дохода неодинакова и варьирует от 18 % (в США) до 27 % (в странах Африканского региона). В многочисленных исследованиях установлено, что высокая распространенность ГБ тесно связана с высоким популяционным риском формирования сердечно-сосудистых (СС) заболеваний (ССЗ). Крупнейшее эпидемиологическое исследование NHANES показало, что около 50 % смертей от ишемической болезни сердца и инсульта связаны с ГБ. Кроме того, ГБ является важнейшим общепризнанным триггером СС смертности, по статистическим данным 2019 г. в Российской Федерации (РФ) стандартизированные показатели смертности от ГБ с поражением сердца составили 8,79 на 100 тыс. населения (или 1 % от всех смертей).

В течение последних десятилетий в терапии ГБ достигнуты значительные успехи, имеется достаточно антигипертензивных препаратов и их возможных комбинаций, которые способствуют клинически значимому снижению артериального давления (АД). Тем не менее, исследование ЭПОХА-АГ продемонстрировало увеличение распространенности АГ в РФ с 33,9 % до 43,3 % за последние 19 лет. Несмотря на достаточно высокую информированность населения РФ об АГ и увеличении числа пациентов, получающих антигипертензивную лекарственную терапию (АГТ), эффективность контроля АД в популяции больных АГ остается невысокой – 27,7 %.

В рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению больных с АГ (2018 г.) введено понятие поражения органов, опосредованного гипертонией (ПООГ), которое определяется как структурные или

функциональные изменения артерий или органов мишеней. Экспертами ЕОК сделан акцент на раннем выявлении атеросклеротических изменений сосудистой стенки, начиная с субклинической стадии, как одного из ПООГ. По мнению авторов, программа первичной профилактики ССЗ среди лиц, имеющих ГБ, должна быть сосредоточена на контроле совокупности факторов риска, а не какого-либо одного фактора.

В новой версии рекомендаций ЕОК по профилактике ССЗ в клинической практике, принятых в 2021 году, введены обновленные подходы к оценке сердечно-сосудистого риска (ССР), а пациенты с атеросклерозом, ХБП, СД, редкими или генетическими нарушениями липидного обмена и регуляции АД отнесены к категории высокого или очень высокого риска.

Для ранней диагностики атеросклероза в настоящее время используются различные маркеры, которые условно разделяют на «циркулирующие» и «визуализируемые». К так называемым «циркулирующим» маркерам относят биохимические, к «визуализируемым» — наличие анатомически значимых, но еще доклинических атеросклеротических изменений, что соответствует диагностике собственно атеросклеротического процесса только на субклинической стадии. Циркулирующие маркеры крайне вариабельны при однократных измерениях, в то время как визуализируемые маркеры наиболее полно отражают кумулятивный эффект воздействия различных факторов риска, что и определяет перспективность их изучения в качестве наиболее ранних маркеров формирования атеросклеротического процесса. С 2021 г. экспертами ЕОК, рутинный сбор других потенциальных факторов ССР, таких как оценка генетического риска, биомаркеры крови или мочи, сосудистые тесты или методы визуализации (кроме оценки индекса кальцификации коронарных артерий или ультразвукового исследования сонных артерий для определения бляшек) не рекомендуется.

В российских клинических рекомендациях 2020 г. «Артериальная гипертензия у взрослых» определение стадии ГБ основывается, в том числе, и на выявлении бессимптомного поражения органов-мишеней (ПОМ), однако роль и место визуализируемых маркеров субклинического атеросклеротического поражения коронарных артерий не определены. По-прежнему актуальны вопросы предотвращения или обратимости развития некоторых вариантов ПОМ, под воздействием антигипертензивной лекарственной терапии (АГТ), особенно при эффективном контроле АД. Требуют изучения вопросы оценки структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с ГБ и изолированными и сочетанными формами субклинического атеросклероза, поиски комплексной прогностической значимости традиционных факторов ССР и возможность их

влияния на увеличение частоты атеросклеротического поражения сосудистой стенки при ГБ.

Таким образом, ГБ остается неуправляемым фактором, который на популяционном уровне определяет риски не только ПОМ, но и потенцирует формирование ассоциированных клинических состояний, исходя из вышесказанного диссертационное исследование Лобановой Н.Ю. посвящено актуальной задаче – оценке распространенности субклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки, опосредованного ГБ, и выявлению особенностей структурно-функционального состояния миокарда при сочетании ГБ с субклиническим атеросклерозом.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В условиях открытого, нерандомизированного, клинического исследования установлена высокая региональная распространенность субклинического атеросклероза при ГБ, составившая 73 %, что в 1,6 раза выше, чем у лиц, не имеющих ГБ.

Основываясь на данных корреляционного анализа, автор выделила неблагоприятную совокупность традиционных факторов ССР у пациентов с ГБ, наиболее значимо ассоциированную с субклиническим атеросклеротическим поражением и одной из первых разработала математические модели, позволяющие своевременно прогнозировать субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА и КА у данной категории пациентов. ROC-анализ доказал хорошее качество рассчитанных диссертантом логит-моделей.

Изучение приверженности к АГТ, с использованием тестов Мориски-Грина, среди пациентов с ГБ, позволило автору установить не только высокий процент плохо приверженных к АГТ больных, составивший 90 %, но и показать роль недостаточной приверженности к АГТ в качестве дополнительного фактора, влияющего на увеличение частоты субклинического атеросклероза.

В работе продемонстрировано отсутствие различий структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с ГБ при изолированном поражении БЦА и КА, а их сочетанное поражение приводит к увеличению частоты выявления ремоделирования миокарда левого желудочка по типу концентрической гипертрофии.

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации получены на основании высокого уровня статистической обработки данных, с применением современного пакета статистических программ, достаточно

обоснованы и аргументированы, что не вызывает сомнений в достоверности результатов полученных автором.

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

Обоснованность научных положений, выводов подтверждается грамотным расчетом необходимой для проведения исследования выборки лиц, позволившей включить в работу достаточный объем пациентов, отобранных строго по регламенту (99 человек с ГБ и 32 - в группе сравнения). Объем выборки не случаен, а обоснован с использованием методов статистики. До начала проведения исследования автором получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. Каждый пациент, до включения в исследование, подписал добровольное информированное согласие. Дизайн исследования логичен и последователен. Для статистической обработки и анализа полученного материала применены современные статистические методы.

Для верификации субклинического атеросклеротического поражения использованы визуализируемые маркеры. Диссертант лично провела ультразвуковое исследование БЦА и оценку лодыжечно-плечевого индекса. Неинвазивная мультиспиральная компьютерная томография КА с определением индекса коронарной кальцификации использована для детекции субклинического атеросклеротического поражения. Трансторакальная эхокардиография также проведена лично автором. Все вышеперечисленные методики позволили реализовать поставленные задачи.

Необходимо отметить корректное использование современных интеллектуальных методов статистической обработки и анализа данных, позволивших разработать хорошего качества модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения БЦА и КА, основанные на выявлении неблагоприятной совокупности традиционных факторов-триггеров атеросклероза и ССЗ.

Для изучения приверженности к АГТ у пациентов с ГБ использованы 4-х и 8-бальные шкалы приверженности Мориски-Грина, обладающие доказанной валидностью.

С целью выявления структурно-функциональных особенностей состояния миокарда проведено субисследование. В основной группе в зависимости от наличия и локализации субклинического атеросклероза выделены 4 подгруппы пациентов с ГБ: первая - в сочетании с изолированным субклиническим атеросклерозом БЦА; вторая - в сочетании с изолированным субклиническим

атеросклерозом КА; третья - с сочетанным атеросклерозом БЦА и КА, четвертая - без субклинического атеросклероза, что и позволило обосновать достоверность выводов о наличии взаимообусловленных изменений структурного состояния миокарда.

Результаты, полученные в рецензируемой работе, детально изучены, и сопоставлены с данными мировой литературы. Выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования и отражают их смысл.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования продемонстрировали, широкое распространение субклинического атеросклероза у пациентов с ГБ. Выявлена неблагоприятная совокупность традиционных факторов ССР, позволившая разработать высокочувствительные логит-модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения БЦА и КА. Главными преимуществами представленных в работе моделей является возможность оценки всех включенных в них факторов и маркеров в медицинских организациях любого уровня и простота использования. Внедрение полученных результатов в клиническую практику направлено на оптимизацию алгоритмов диагностического поиска и выявления лиц, нуждающихся в неинвазивном визуальном подтверждении субклинического поражения БЦА и, особенно, КА, что имеет решающее значение в организации профилактических мероприятий, нацеленных на своевременную и эффективную коррекцию факторов ССР, способствуя, в том числе, повышению приверженности к АГТ.

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в практической работе отделений кардиологического, терапевтического профиля, занимающихся вопросами диагностики и ведения пациентов с ГБ. Полученные в настоящей работе данные могут быть использованы в учебном процессе программ высшего профессионального образования по специальности «Кардиология», а также для слушателей системы послевузовского профессионального образования по кардиологии.

Результаты диссертации внедрены и используются в работе терапевтического отделения клиники ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России и учебном процессе кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация, представленная на отзыв, написана в традиционном стиле, изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из пяти глав, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В список цитируемой литературы включено 299 источников, из них 212 работ зарубежных авторов. Диссертация содержит 20 таблиц и 29 рисунков.

Во введении определены предмет и объект исследования, обоснована актуальность работы, сформулированы цель, задачи исследования и методы их решения, научная новизна исследования, основные положения, выносимые на защиту. В первой главе приведен обзор научной литературы о современном состоянии проблемы. В ней отражены основные представления об этиопатогенезе атеросклероза, аддитивном неблагоприятном влиянии факторов ССР и ГБ на его развитие, значении неинвазивных маркеров в диагностике субклинического атеросклероза при ГБ. Представлен анализ работ, посвященных оценке ассоциации изолированного поражения БЦА или КА с наличием таких структурно-функциональных изменений состояния миокарда как ремоделирование, концентрическая или эксцентрическая гипертрофия миокарда и/или диастолическая дисфункция. Во второй главе подробно описаны материал и методы, используемые в диссертационной работе. В 3, 4 и 5 главах приведена оценка особенностей течения, распространенности субклинического атеросклеротического поражения и факторов ССР при ГБ. Методы корреляционного и многомерного математического анализа, использованные в работе, позволили разработать высокочувствительные и специфичные модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА и БЦА. У лиц с ГБ, продемонстрированы достоверные различия в частоте встречаемости концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка в зависимости от формы субклинического атеросклеротического поражения БЦА и КА. В заключении проводится анализ и сопоставление полученных результатов с данными мировой литературы.

Использованные в работе методы статистического анализа позволили адекватно оценить и подтвердить значимость полученных результатов. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования. Диссертационная работа и её составные части последовательны, логично взаимосвязаны и представляют собой завершённое исследование, соответствующее заявленной теме. Автореферат полностью отражает основное содержание работы, оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми

ВАК РФ к авторефератам кандидатской диссертации, и дает четкое представление о выполненном исследовании.

Печатные работы по теме диссертации

Результаты исследования в достаточно полном объеме отражены в 14 печатных работах, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов работ на соискание ученой степени кандидата, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в базу данных Scopus.

Основные положения и материалы работы неоднократно доложены и обсуждены на Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (2019, 2020, 2021), на Российских национальных конгрессах кардиологов (2020, 2021), на международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (2021), на международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (2021), на Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021» (2021) и Европейском Конгрессе кардиологов (ESC Congress 2021 - Digital Experience 27 - 30 August 2021).

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Лобановой Надежды Юрьевны нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Лобановой Н.Ю.: **«Особенности течения и диагностики субклинического атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью и факторами сердечно-сосудистого риска»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. В ней содержится решение актуальной задачи – оценка распространенности субклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки, опосредованного ГБ, а также взаимообусловленных особенностей структурного состояния миокарда у пациентов с ГБ и субклиническим атеросклерозом, что имеет важное значение для отрасли знаний по специальности **3.1.20. Кардиология**.

Диссертационная работа Лобановой Н.Ю. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 «О порядке

присуждения ученых степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Лобанова Надежда Юрьевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.20. Кардиология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры терапии и кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 14 апреля 2022 г.).

Зав. кафедрой терапии и кардиологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Екатерина Иосифовна Тарловская

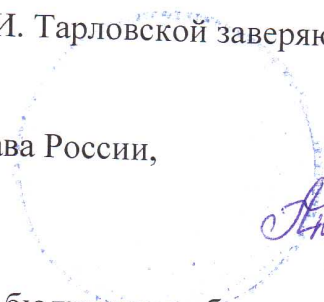
Даю согласие на обработку моих
персональных данных

Е.И. Тарловская

Подпись д.м.н., профессора Е.И. Тарловской заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук

04.05.2022



Н.Н. Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470
тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84

<http://pimunn.ru/>

e-mail: rector@pimunn.ru