

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Чесниковой Анны Ивановны на кандидатскую диссертацию Лобановой Надежды Юрьевны «Особенности течения и диагностики субклинического атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью и факторами сердечно-сосудистого риска», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения в 2019 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,9 миллионов человек, что составляет 32% всех смертей в мире, 85% из них были вызваны инфарктом и инсультом. Как известно, артериальная гипертензия (АГ) является независимым фактором риска ССЗ.

Распространенность АГ в России остается на стабильно высоком уровне и составляет 45,2% по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, при этом отмечено, что лишь 42,9% мужчин и 53,7% женщин, имеющих АГ и принимающих антигипертензивные препараты, контролируют артериальное давление (АД). Повышенное АД является фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий (ФП) сердечной недостаточности и атеросклероза.

Известно, что распространенность гипертонической болезни (ГБ) на 8% зависит от распространенности факторов сердечно-сосудистого риска (ССР). Данные литературы свидетельствуют о том, что помимо самостоятельного влияния факторов ССР, наблюдается их потенцирующий негативный эффект, проявляющийся в увеличении вероятности развития ССЗ и их неблагоприятного исхода. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению и оценке роли традиционных факторов риска, в развитии атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний остаются нерешенные вопросы. Согласно действующим клиническим рекомендациям у пациентов с ГБ рекомендовано проводить оценку ССР по шкале SCORE, а также выявлять поражение органов, обусловленное ГБ (ПООГ). Наличие ПООГ позволит реклассифицировать пациента по шкале SCORE в группу более высокого ССР, однако влияние ПООГ на изменение классификации по шкале SCORE пока не установлено.

В 2021 году Европейским обществом кардиологов приняты новые рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, которые главным образом сосредоточены на оценке риска и профилактике

атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, введены обновленные алгоритмы оценки ССР у бессимптомных пациентов: SCORE2 и SCORE2-OP, откалиброванные по четырем кластерам стран (низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск ССЗ), которые сгруппированы на основе национальных показателей смертности от ССЗ, опубликованных ВОЗ. Российская Федерация традиционно относится к странам с очень высоким риском.

Ряд крупных исследований, проведенных в разных странах, показал существенный вклад первичной профилактики, включающий выявление и коррекцию факторов риска, в предотвращение фатальных и нефатальных ССЗ. Первичная профилактика является важнейшим этапом лечения ССЗ, обусловленных атеросклерозом, который должен начинаться задолго до их клинической манифестации. В настоящее время развиваются два подхода к улучшению качества прогнозирования ССР: выявление и уточнение роли новых факторов риска, не вошедших в имеющиеся расчетные шкалы, и визуализация субклинического атеросклеротического поражения различных бассейнов. Оба эти подхода позволяют более точно оценить риск и повысить эффективность профилактических мероприятий. Тем не менее, даже при дополнении имеющихся риск-метров новыми маркерами или факторами риска, неинвазивные методы сосудистой визуализации не утратят своих позиций, а внесут существенный вклад в максимально раннюю диагностику «атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний».

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности поиска неинвазивных маркеров субклинического атеросклероза, а создание многомерных, высокочувствительных и специфичных математических моделей, основанных как на комплексе традиционных факторов риска, так и на неинвазивных маркерах субклинического атеросклеротического поражения, могут стать ключом к диагностике субклинического атеросклероза коронарных артерий. Дискуссия о клинической ценности использования неинвазивных маркеров субклинического атеросклеротического поражения коронарных артерий при ГБ продолжается, по-прежнему актуальны вопросы индивидуальной оценки ССР и факторов его модификации, поиски факторов-предикторов атеросклероза, возможности максимально раннего выявления ПООГ.

Таким образом, диссертационное исследование Лобановой Н.Ю. посвящено актуальной задаче – оценке распространенности субклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки, опосредованного ГБ, а также взаимообусловленных особенностей структурного состояния миокарда.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Обоснование научных положений, формулировка выводов и практических рекомендаций аргументируется логичным, точно выверенным, в соответствии с гипотезой исследования, определением цели и задач исследования, позволившим всесторонне осветить тему диссертационной работы.

Разработанный дизайн исследования позволил реализовать его цель и задачи. Проведено открытое, нерандомизированное, клиническое исследование 131 пациента (99 пациентов с ГБ в основной группе и 32 человека в группе сравнения). Для изучения особенностей структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с ГБ, в зависимости от наличия и локализации субклинического атеросклероза, проведено субисследование с выделением 4 подгрупп. Дизайн исследования логичен и последователен.

Выбор диагностических методик адекватен цели и задачам и позволил диссертанту сформулировать аргументированные выводы и практические рекомендации.

Статистическая обработка материала проведена с использованием современных программ, методы подобраны корректно, что отражает достоверность полученных результатов и выводов.

Результаты, полученные в ходе исследования, детально изучены, и сопоставлены с данными мировой литературы. Выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов, рекомендаций. Все этапы от планирования до статистической обработки материалов диссертационной работы выполнены корректно в соответствии с тематикой работы, поставленными целью и задачами, что позволило диссертанту получить аргументированные научные положения, выводы и практические рекомендации.

При этом автор одна из первых на региональном уровне показала высокую распространенность субклинического атеросклероза у пациентов с ГБ, составившую 73%. Наличие ГБ повышает шансы выявления субклинического атеросклероза в 3 раза (ОШ = 3,02 (95% ДИ: 1,33-6,88)). В диссертационной работе показано, что при ГБ чаще выявлялось субклиническое атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, причем с более частым поражением общих сонных артерий. Кроме того, при ГБ поражение брахиоцефальных артерий на 15% чаще имело изолированный характер и на 18% чаще сочеталось с субклиническим атеросклеротическим

поражением коронарных артерий, по сравнению с лицами, не имеющими ГБ. Полученные данные подтвердил проведенный корреляционный анализ, показавший прямую взаимосвязь между частотой выявления неинвазивных маркеров субклинического атеросклероза брахиоцефальных и коронарных артерий.

Диссертантом на региональном уровне установлена высокая распространенность традиционных факторов ССР как среди пациентов с ГБ, так и в группе сравнения. Но при этом пациенты с ГБ на 28% чаще имели избыточную массу тела или ожирение, на 19% чаще - признаки депрессии, почти в 2 раза чаще у них выявлялась гипертриглицеридемия. В работе подтверждено, что уровень альбуминурии у пациентов с ГБ выше, чем в группе сравнения. Кроме того установлено, что медианные значения уровня мочевой кислоты у данной категории пациентов также достоверно выше. Полученные данные позволили автору сделать вывод о том, что для пациентов с ГБ характерным является более высокое среднее значение индивидуального суммарного количества факторов ССР ($3,89 \pm 1,23$ против $1,69 \pm 1,10$ для лиц, не имеющих ГБ).

Используя методы многомерного анализа данных, Лобанова Н.Ю. предприняла попытку ранжировать значимость традиционных факторов риска в выявлении субклинического атеросклеротического поражения брахиоцефальных и коронарных артерий. В предложенные автором модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения коронарных и брахиоцефальных артерий кроме традиционных факторов ССР вошли гиперурикемия и частота сердечных сокращений.

В диссертационном исследовании убедительно показано, что низкая приверженность антигипертензивной терапии является дополнительным фактором, увеличивающим частоту субклинического атеросклероза при ГБ. Автором установлено, что около 90% пациентов с ГБ имели низкую приверженность антигипертензивной терапии, при этом субклинический атеросклероз выявлялся почти в 5 раз чаще в сравнении с лицами, высоко приверженными лечению.

Особого внимания заслуживают результаты субисследования, проведенного среди пациентов с ГБ, которое посвящено оценке взаимообусловленных изменений структурного состояния миокарда при изолированных и сочетанных формах субклинического атеросклеротического поражения коронарных и брахиоцефальных артерий. Полученные данные позволяют судить о том, что частота выявления концентрической гипертрофии миокарда при изолированном поражении коронарных и брахиоцефальных артерий встречается с одинаковой частотой,

а при сочетанном их поражении повышается в 2 раза по сравнению с лицами с изолированным поражением брахиоцефальных артерий и в 3 раза по сравнению с пациентами без субклинического атеросклероза.

Перспективным направлением работы Лобановой Н.Ю. следует считать разработку логит-модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения брахиоцефальных и коронарных артерий, включающей такие факторы ССР как возраст, ассоциированный с полом, малоподвижный образ жизни, наличие субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий. Предложенная логит-модель имеет диагностическую чувствительность 75%, специфичность – 61%.

Основные положения, выводы и практические рекомендации получены на основании высокого уровня статистической обработки данных, с применением современного пакета статистических программ, достаточно обоснованы и аргументированы, что отражает достоверность результатов, полученных автором.

Оценка практической значимости. Изучение частоты ассоциации ГБ и проявлений атеросклероза на субклинической стадии вносит существенный вклад в своевременную диагностику, оптимизацию лечения больных и профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений.

На основании результатов исследования автор рекомендует проводить анкетирование пациентов с ГБ с целью выявления факторов ССР, ассоциированных с субклиническим атеросклеротическим поражением брахиоцефальных и коронарных артерий, и прогнозировать его с помощью расчета модели логистической регрессии, обладающей умеренной диагностической чувствительностью и специфичностью.

В практических рекомендациях автор указывает, что применение логит-модели позволит максимально точно решить вопросы отбора пациентов для проведения расширенного диагностического поиска субклинического атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Внедрение полученных результатов в клиническую практику позволит улучшить алгоритмы отбора пациентов с ГБ, нуждающихся в максимально полной диагностике ПООГ.

Результаты исследования Лобановой Н.Ю. внедрены в практическую работу терапевтического отделения клиники ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России и включены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России.

Содержание диссертации и её завершенность. Диссертантом Лобановой Н.Ю. использована классическая схема написания работы. Диссертация включает пять глав, которые содержат обзор литературы,

материалы и методы, применяемые в исследовании, три главы, посвященные анализу полученных результатов, заключение с обсуждением результатов исследования, выводы, практические рекомендации.

Объем работы – 146 страниц машинописного текста. Часть результатов исследования представлена в виде 20 таблиц и 29 рисунков. Список литературы составили 299 источников: 212 источников – иностранная литература, 84 – данные отечественных авторов.

Полученные в ходе исследования результаты были представлены на Всероссийских научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием (2019 г., 2020 г., 2021 г.), на Российских национальных конгрессах кардиологов (2020 г., 2021 г.), на IX международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (2021 г.), на международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (2021 г.), на Европейском конгрессе кардиологов (2021 г.).

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, 3 статьи в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в базу данных Scopus.

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы и соответствует требованиям его написания.

Замечания к диссертационной работе.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

В порядке дискуссии возникают следующие вопросы:

1. Учитывая, что оценка ССР проводится и у пациентов с ГБ и в общей популяции, как Вы считаете, с какой частотой её необходимо проводить?

2. При проведении исследования кроме субклинического атеросклероза Вы изучали частоту выявления других поражений органов, обусловленных ГБ. Какое из ПООГ в вашем исследовании встречалось чаще?

Заключение

Диссертация Лобановой Надежды Юрьевны на тему «Особенности течения и диагностики субклинического атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью и факторами сердечно-сосудистого риска», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Чичериной Елены Николаевны, является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу кардиологии - изучение распространенности субклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки, опосредованного ГБ, а также взаимообусловленных особенностей структурного состояния миокарда

у пациентов с ГБ и субклиническим атеросклерозом. Работа имеет научную новизну и практическое значение. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Лобанова Надежда Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Профессор кафедры внутренних болезней №1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (научная
специальность 14.00.06 – кардиология),
профессор

Анна Ивановна Чесникова

«06» мая 2022 г.

Место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29.

Телефон +7 (863) 250-42-00, email: okt@rostgmu.ru

веб-сайт: <http://rostgmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.И. Чесниковой заверяю

Ученый секретарь ученого совета
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Ростовский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент



Наталья Германовна Сапронова