

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Кисляк Оксаны Андреевны на диссертационную работу Гленза Айюб «Факторы риска, клиническая характеристика и исходы при 7-летнем наблюдении у больных с артериальной гипертензией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования

Вопросы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них относятся к особенно значимым в здравоохранении и медицинской науке. Решение этих вопросов во многом зависит от стратификации риска и учета разнообразных факторов риска (ФР) и их сочетаний. Как известно, наибольший вклад с сердечно-сосудистую смертность как в РФ, так и в мире, вносят такие ФР как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, курение и др., что было установлено в классических эпидемиологических и клинических исследованиях. Важно, что в настоящее время все большее внимание исследователей привлекают возможности раннего выявления как сердечно-сосудистых заболеваний, так и факторов риска их развития, что особенно важно в первичной профилактике и у пациентов на ранних стадиях заболевания в процессе сердечно-сосудистого континуума. Постоянно обновляющийся список ФР, а также углубленное изучение патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистой патологии диктуют необходимость определения взаимосвязей этих факторов. При этом следует отметить, что АГ— одно из наиболее распространённых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированное с высокой инвалидизацией и смертностью населения трудоспособного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2023 году АГ страдали более 1,28 млрд взрослых, при этом только у 21% заболевание находилось под контролем. В российской популяции показатели распространённости ещё выше, особенно в отдельных регионах. Наибольшая распространённость АГ зафиксирована в Рязанской области (РО), где, по данным исследования ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых

заболеваний в регионах Российской Федерации 2), уровень достиг 50,2%. В то же время в РО отмечается низкая частота достижения целевых уровней артериального давления (АД) и высокая распространённость сопутствующих факторов риска — дислипидемии, ожирения, сахарного диабета (СД), повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также психоэмоциональных нарушений. Кроме того, недостаточно изучено клиническое значение однократного повышения офисного артериального давления (ПОфАД), что может приводить к недоучёту реального сердечно-сосудистого риска (ССР). В связи с этим авторы посчитали целесообразным более детально изучить факторы риска ССЗ и их взаимосвязи у пациентов с АГ в данном регионе на базе материалов исследования ЭССЕ РФ.

Таким образом, исследование, ориентированное на комплексную оценку факторов риска, особенностей течения АГ и эффективности терапии на региональном уровне, особенно в условиях высокой распространённости заболевания, как в РО, представляется своевременным и актуальным.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Гленза А. заключается в том, что впервые на региональном уровне проведено комплексное исследование с оценкой наличия разнообразных факторов риска среди пациентов с АГ. Новизной обладают полученные автором данные о высокой распространённости не только метаболических, но и психоэмоциональных нарушений среди пациентов с АГ. Эти результаты особенно важны, так как психоэмоциональные факторы, такие как стресс, тревога и депрессия, играют, как известно, важную роль в развитии АГ, но редко учитываются, в том числе и потому, что их выявление пока не стало обязательным. Выявлены ключевые предикторы неблагоприятных клинических исходов, включая высокий ССР, нарушения углеводного обмена и психоэмоциональные факторы. Установлено защитное влияние социальных факторов — семейного статуса и занятости.

Новые данные получены автором и при оценке причин низкой частоты достижения целевых уровней АД в РО, было доказано, что это связано с преобладанием монотерапии и слабой приверженностью к лечению.

Особой новизной отличаются данные о группе лиц с ПОфАД. Эта категория пациентов традиционно остается вне внимательного контроля в реальной клинической практике и при проведении исследований, тогда как на сегодняшний день в связи с усилением внимания не только к пациентам с АГ, но и к пациентам с высоким нормальным давлением эта категория лиц должна быть досконально изучена. Автором впервые было показано, что лица с ПОфАД имеют сопоставимый риск неблагоприятных исходов с пациентами, страдающими ГБ, что подчёркивает необходимость ранней диагностики и профилактики.

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

Научные положения, установленные автором, убедительно доказаны в проведенной научной работе, а выводы и практические рекомендации являются обоснованными и логично вытекают из результатов клинико-эпидемиологического и инструментального исследования, проведённого на репрезентативной выборке пациентов с ГБ и лиц с ПОфАД в РО. В исследовании использовались современные методы диагностики, включая ЭхоКГ и УЗИ сонных и бедренных артерий, а также стандартизированные шкалы оценки ССР (SCORE и SCORE2). Анализ проводился с использованием актуального программного обеспечения (StatTech, SPSS, Excel), а статистическая обработка данных осуществлялась с применением методов Каплана–Мейера и регрессионного анализа Кокса.

По материалам исследования опубликовано 12 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 1 – в журнале, входящем в цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Кроме того, в сборниках материалов научных

конференций было представлено 8 тезисов, включая 3 международных и 5 отечественных.

Полученные автором результаты внедрены в амбулаторную, клиническую и лечебно-диагностическую деятельность ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», ГБУ РО «Областной врачебно-физкультурный диспансер», Центр общественного здоровья и медицинской профилактики. Кроме того, они используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, а также на кафедре поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Работа демонстрирует значимое влияние факторов риска на развитие и прогрессирование АГ и её осложнений в условиях конкретного региона с высокой заболеваемостью — РО. На основании достоверно установленных статистических различий автору удалось сформулировать убедительные выводы о роли метаболических и психоэмоциональных факторов в развитии осложнений АГ, а также предложить обоснованные подходы к ранней диагностике и профилактике ССЗ в условиях региона с высокой распространённостью факторов риска. Установлены статистически значимые взаимосвязи между факторами риска (ИМТ, окружность талии, липидный профиль) и структурными изменениями сердца и сосудов по данным ЭхоКГ и УЗИ сосудов, что подтверждает необходимость внедрения этих инструментальных методов обследования в рутинную клиническую практику для раннего выявления изменений и стратификации риска. Показана значимость метаболических нарушений (таких как дислипидемия, гипергликемия, избыточная масса тела) и структурных изменений ССС, включая утолщение комплекса интима-медиа и ремоделирование камер сердца, выявляемые уже на ранних этапах заболевания, в том числе у лиц с ПОФAD.

Установлены основные факторы риска, повышающие вероятность неблагоприятных событий: SCORE >5% (HR 2,567; $p < 0,001$), HbA1c >6,5% (HR 3,167; $p < 0,001$), фибриноген >4 г/л (HR 1,907; $p = 0,002$) и депрессия (HADS >7) (HR 1,798; $p = 0,003$). Протективными факторами являлись наличие работы (HR 0,362; $p < 0,001$) и средний или высокий уровень материальной обеспеченности (HR 0,454; $p < 0,001$). Дополнительно установлены важные предикторы неблагоприятных клинических исходов, включая нарушения углеводного обмена, психоэмоциональные и социально-экономические факторы, что позволяет использовать их в комплексе с системой SCORE2 для уточнения прогноза. Практическая значимость работы заключается в возможности применения полученных результатов при разработке региональных профилактических стратегий, в повседневной врачебной практике, а также в образовательной и научной деятельности.

Содержание работы, её завершённость и оформление

Работа Айюба Гленза изложена на 169 страницах, состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы исследования», 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы (229 источника, из них 64 отечественных и 165 зарубежный), а также иллюстрирована 43 рисунками и 27 таблицами.

Во *введении* диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и пять задач, одна из которых делает данную работу особенно ценной, так как заключается в выявлении неблагоприятных исходов и их предикторов при 7-летнем наблюдении по оценке конечных точек (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) у больных гипертонической болезнью и лиц с однократным повышением офисного артериального давления.

Глава «Обзор литературы» представляет собой подробный обзор современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме АГ, факторов риска и методов стратификации ССР. Однако следует отметить, что автор не ограничился подробным обзором, но сделал анализ проведённых исследований по теме диссертации. Этот анализ литературных источников показывает знание автором изучаемого материала и глубокое проникновение в суть проблемы. Автор творчески подошел к изучению материала ранее выполненных исследований, и, излагая общие положения, акцентировал свое внимание на наиболее важных проблемах. Так в разделе, посвященном оценке риска по шкалам SCORE и SCORE2. Автор подробно обсуждает вопрос о значительных различиях в результатах стратификации ССР при использовании различных шкал SCORE и SCORE2, а также отмечает отсутствие крупных исследований по стратификации риска у пациентов с ГБ или ПОФАД без диагноза ГБ, чем обосновывает необходимость дальнейшего изучения этих шкал у данной группы больных. В разделе, посвященном тревоге и депрессии, автор демонстрирует свои знания о возможных патогенетических механизмах развития АГ и ССЗ, таких, как нарушение баланса симпатической и парасимпатической нервной системы, гормональные и метаболические нарушения. Обзор написан хорошим литературным языком.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит описание дизайна исследования, характеристику выборки, методов обследования (включая ЭхоКГ, УЗИ сосудов, шкалы SCORE/SCORE2), а также методы статистического анализа. Подробно изложен процесс отбора, который осуществлялся в два этапа с использованием систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки. Обозначены группы сравнения и изучения: группа А – больные с установленным диагнозом ГБ, принимающие как минимум один антигипертензивный препарат (467 человек) и группа Б - исследуемые с одномоментным ПОФАД при двухкратном измерении (с интервалом между измерениями не менее 3 минут), но без

установленного диагноза ГБ и не принимающие антигипертензивные препараты (246 человек).

Следующие главы посвящены результатам исследования. Таких глав 5, и это не совсем классический вариант изложения, тем не менее автор, безусловно, имеет право на такой вариант представления результатов.

В третьей главе представлено сопоставление частоты факторов риска у больных с ГБ и у лиц с ПОФАД. Главными научными достоинствами результатов исследования, изложенными в этой главе, следует считать проведенный гендерный и по возрастной анализ по выявлению высокой распространённости метаболических и психоэмоциональных нарушений. Хотелось бы еще раз отметить, что наибольшую ценность имеют данные о психоэмоциональных нарушениях в исследованных группах, так как связь метаболических нарушений и АГ достаточно хорошо изучена в самых различных популяциях. Интерес представляют данные о том, что в группах А и Б были выявлены статистически значимые различия по медиане показателей стресс/тревога/депрессия. Хотелось бы узнать мнение автора о возможных причинах этих значимых отличий, так как он предполагает, что это может быть связано с региональными особенностями РО. Требующий трактовки и объяснения результат получен также при сравнении групп А и Б в отношении курения и высокой ЧСС, так как пациенты с ПОФАД, но без установленного диагноза ГБ и не принимающие антигипертензивные препараты, имели более высокую частоту курения и увеличения ЧСС. В четвёртой главе показаны структурные изменения сердца и сосудов, включая утолщение комплекса интима-медиа и увеличение размеров левого предсердия, с установлением их связи с липидным профилем, возрастом и антропометрическими параметрами. Было бы интересно получить также данные об индексе массы миокарда левого желудочка, как установленном критерии гипертрофии левого желудочка. Пятая глава посвящена оценке ССР с использованием шкал SCORE и SCORE2, где было продемонстрировано, что SCORE2 обладает большей чувствительностью при стратификации пациентов высокого риска, включая

лиц с ПОфАД. В шестой главе детально проанализированы особенности антигипертензивной терапии, показана низкая приверженность к лечению и невысокая эффективность контроля АД, особенно у мужчин и лиц пожилого возраста.

Седьмая глава содержит анализ клинических исходов при 7-летнем наблюдении, и, как уже говорилось, представляет особую научную и практическую ценность. Из множества факторов автором выделены ключевые предикторы развития ССЗ: нарушения углеводного обмена, высокий уровень риска по шкале SCORE, психоэмоциональные и социально-экономические факторы. Особо значимым является установление сопоставимой частоты неблагоприятных исходов у пациентов с ГБ и лиц с ПОфАД, что подчёркивает необходимость раннего выявления и наблюдения таких пациентов.

В главе «Обсуждения полученных результатов» автором представлены и обобщены основные результаты проведённых исследований, приводятся аргументы и сопоставления результатов исследования с работами зарубежных и отечественных авторов, что позволяет считать выводы и практические рекомендации выполненной научной работы обоснованными и закономерно вытекающими из изложенного материала. Выводы сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

Оформление диссертации выполнено в соответствии с требованиями, изложение материала последовательное, таблицы и рисунки являются информативными и дополняют текст работы.

Диссертация заслуживает максимально высокой оценки, так как в ней на достаточно высоком научно-методическом уровне изучена распространенность и взаимосвязи факторов риска ССЗ, результаты ЭХОКГ и УЗИ сосудов не только у пациентов с ГБ, но и у пациентов с ПОфАД в регионе РО, что определяет новизну и высокую научную и практическую ценность работы. Автор продемонстрировал возможность провести исключительно ценное для науки и практики завершённое исследование с решением

поставленных задач в полном объеме. Обращает на себя внимание комплексный подход к проведению исследования.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования нет. В тексте работы имеются некоторые орфографические ошибки и опечатки, которые не оказывают влияния на общую положительную оценку работы.

При изучении материалов диссертационного исследования к автору работы появилось несколько вопросов:

1) Как автор объясняет статистически значимые отличия в группах пациентов с ГБ и ПОФАД по показателям стресс/тревога/ депрессия, а также достоверно большую распространенность курения и высокой ЧСС у пациентов с ПОФАД?

2) Почему, как он считает, несмотря на установленную автором большую ценность определения риска по шкале SCORE2 по сравнению со шкалой SCORE, среди основных факторов риска, повышающих вероятность неблагоприятных событий в течение 7-летнего наблюдения автор определился риск по шкале SCORE>5%?

Заключение

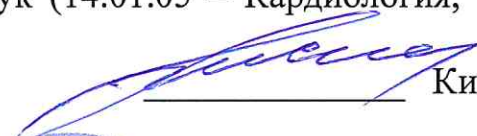
Диссертационная работа Гленза Айюб «Факторы риска, клиническая характеристика и исходы при 7-летнем наблюдении у больных с артериальной гипертензией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача комплексной оценки факторов риска и долгосрочных клинических исходов у пациентов с гипертонической болезнью и лиц с однократным повышением офисного артериального давления, с учётом региональных особенностей.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненного исследования, обоснованности выводов и практической значимости

полученных результатов, диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор, Гленза Айюб, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

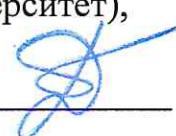
Официальный оппонент:

профессор кафедры факультетской терапии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.05 – Кардиология, 14.01.04 – Внутренние болезни), профессор

 Кисляк Оксана Андреевна

Подпись д.м.н., профессора Кисляк Оксаны Андреевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет),
кандидат медицинских наук, доцент

 Демина Ольга Михайловна

« 6 »  2025 года

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

тел/факс: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29

e-mail: rsmu@rsmu.ru