

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гафарова Валерия Васильевича на диссертационную работу Силкиной Светланы Борисовны «Клинико-гемодинамические предикторы развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни, медицинские науки

Актуальность избранной темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) относится к глобальным проблемам общественного здравоохранения, являясь доказанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. При наличии современных методов диагностики и лечения, остается нерешенной проблемой, поскольку имеется недостаточный охват лечением и недостижение целевых показателей артериального давления (АД). Международные и отечественные рекомендации подчёркивают необходимость раннего выявления АГ и снижения АД до целевого уровня.

АГ ассоциирована с возрастом, однако «омоложение» кардиологической патологии делает актуальным изучение сердечно-сосудистых заболеваний у молодых пациентов. В рамках проекта Всемирной организации здравоохранения MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) была показана более высокая распространенность АГ в мужской популяции преимущественно молодого и среднего возраста – от 25 до 54 лет в Сибири по сравнению с Российской Федерацией. Имеющиеся литературные данные показывают, что существует ряд особенностей как в отношении профиля факторов риска, так и гемодинамических характеристик у лиц молодого возраста с АГ. Следует отметить, что эти исследования являются малочисленными, по некоторым аспектам получены противоположные результаты.

Несомненный интерес к выявлению ранних стадий АГ определяют актуальность изучения высокого нормального артериального давления (ВНАД). Ряд исследований демонстрируют, что ВНАД повышает вероятность развития стойкой АГ и ассоциировано с сердечно-сосудистым риском. Возможность управления кардиоваскулярными рисками у данной категории пациентов представляет собой перспективную и потенциально высокоэффективную задачу с возможностью снижения сердечно-сосудистой летальности в будущем.

На сегодняшний день отсутствует общепринятый подход к тактике ведения пациентов с ВНАД, нет инструментов прогнозирования развития АГ и идентификации пациентов с высоким риском поражения органов-мишеней в молодом возрасте. В этой связи работа, выполненная С.Б. Силкиной, и посвященная изучению клинико-гемодинамических предикторов формирования АГ у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе автор поставила цель установить клинико-гемодинамические предикторы формирования АГ у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением. Задачи исследования, изложенные в диссертации, соответствуют поставленной цели. Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается объективным анализом клинического материала – 154 пациента (34 женщины, 120 мужчин) в возрасте 18-45 лет. На основе проведения офисного измерения и суточного мониторинга АД участники были распределены в две группы: ВНАД - 59 человек, нелеченная АГ - 95 человек. Дизайн исследования, критерии включения и исключения четко обозначены. В обзоре литературы представлен серьезный анализ выполненных ранее научно-исследовательских работ по предмету исследования. Использование современных методов исследования, достаточный объем материала для исследования, проведенный статистический анализ полученных данных также позволяют не сомневаться в достоверности полученных результатов. Представленные в диссертации научные результаты, основные положения, выводы и практические рекомендации строго обоснованы и полностью оригинальны.

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

Автором получены новые данные о частоте факторов риска у лиц молодого возраста с ВНАД и АГ. Выявлено преобладание гиперхолестеринемии, бессимптомной гиперурикемии, курения, чрезмерного употребления поваренной соли, субклинической депрессии, избыточной массы тела и ожирения у пациентов АГ по сравнению с ВНАД. Показана сопоставимая частота высокого порога вкусовой чувствительности к соли (ПВЧС) у лиц с ВНАД и АГ.

Важным представляется расширение представления о показателях суточного мониторинга периферического и центрального артериального

давления при ВНАД и АГ. Показана роль комплексной оценки периферического, амбулаторного периферического и центрального АД для выявления гемодинамических фенотипов: скрытая АГ, изолированная систолическая АГ, «ложная» АГ (изолированное повышение периферического АД). Впервые выявлены различия в определении суточного типа АД у пациентов с ВНАД при оценке по периферическому и центральному показателю. Получены новые данные о более значимой роли центрального АД, в отличие от амбулаторного АД на плечевой артерии и офисного АД, как предиктора формирования АГ у молодых пациентов. Впервые определены пороговые значения центрального АД, соответствующие АГ и способствующие формированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Показано большее диагностическое значение оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по цистатину С у молодых лиц с впервые выявленной АГ по сравнению с ВНАД. Выявлена большая частота признаков поражения органов-мишеней (СКФ по цистатину С <60 мл/мин, концентрическая ГЛЖ и ремоделирование, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) >10 м/с) у лиц с АГ по сравнению с ВНАД, при сопоставимой частоте эксцентрической ГЛЖ. Получены новые данные по сопоставимой частоте ПОМ у лиц с изолированной систолической АГ и систоло-диастолической АГ. Впервые определен комплекс наиболее значимых клинико-гемодинамических факторов в развитии АГ и выявлены предикторы развития ГЛЖ и дилатации левого предсердия у лиц молодого возраста с ВНАД.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость исследования заключается в усовершенствовании подходов к оценке риска АГ при ВНАД. Получены данные о большей значимости амбулаторного ЦАД для развития АГ при ВНАД. В диссертационной работе показано наличие эксцентрической гипертрофии левого желудочка, снижения СКФ по цистатину, артериальной жесткости у части пациентов с ВНАД. Определены факторы риска и показатели гемодинамики, ассоциированные с развитием ремоделирования сердца при ВНАД. Обосновано использование цистатина С для расчета СКФ у молодых пациентов с ВНАД и АГ. На основании результатов исследования разработан алгоритм ведения лиц младше 45 лет с ВНАД.

Результаты диссертации широко обсуждены на научных конгрессах. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику оказания медицинской помощи КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», ЧУЗ КБ «РЖД Медицина г.

Барнаула» и учебный процесс на кафедре факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора

При выполнении диссертационной работы автором самостоятельно проведена разработка дизайна исследования, сбор материала, наблюдение за пациентами на протяжении всего исследования, анализ и статистическая обработка материала, интерпретация полученных результатов, формулировка целей, задач, написание всех глав диссертации, анализ литературных данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, а также представление результатов работы на научно-практических конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана в классическом стиле квалификационного научного труда в соответствии с требованиями ВАК. Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, главы материалов и методов, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 11 рисунков и 45 таблиц. Список литературы включает в себя 182 источника (30 отечественных и 152 иностранных). Во введении автором достаточно убедительно обоснована актуальность данного исследования и обозначена его научная и практическая значимость. Автором четко определена цель диссертационной работы и вытекающие из нее задачи. Отражена научно-практическая значимость исследования и сформулированы положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре подробно изложено современное состояние проблемы эпидемиологии ВНАД, взаимосвязи с факторами риска и прогностического значения ВНАД для формирования поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистого риска. Автор на основании литературных данных обсуждает гемодинамические фенотипы артериальной гипертензии у молодых лиц. К преимуществам представленного обзора литературы следует отнести аналитические таблицы по указанным вопросам и формулировку нерешенных задач, на основании чего обоснована и сформулирована необходимость проведения данного исследования.

В главе «Материал и методы» дана подробная характеристика больных, детально описана клиническая, анамнестическая характеристика обследованных групп пациентов, частота и виды сопутствующей патологии, представлен дизайн исследования. Детально описаны используемые

лабораторные, инструментальные и статистические методы обследования. В последующих трех главах содержатся результаты диссертационного исследования, которые полностью раскрывают суть работы.

В третьей главе подробно описаны, проанализированы и сопоставлены кардиоваскулярные факторы риска в обследуемых группах лиц. Автор приводит количественную и качественную характеристику кардиометаболических, психо-социальных, алиментарных факторов риска с учетом гендерных характеристик. Автором продемонстрирована достаточно высокая частота факторов риска у пациентов молодого возраста, при этом у каждого второго (43,5%) выявлено сочетание 2-3 факторов риска. На основании сопоставимости большинства метаболических факторов, соискатель предполагает, что ВНАД является кардиометаболическим состоянием. Однако, обращает на себя внимание большая частота четырех факторов риска у пациентов с АГ: ожирения, гиперхолестеринемии, бессимптомной гиперурикемии и депрессии, по сравнению с ВНАД.

В четвертой главе отражены показатели клинического АД, суточного мониторирования периферического и центрального артериального давления у пациентов молодого возраста. Результаты исследования продемонстрировали, что у лиц молодого возраста наряду с измерением периферического АД на плечевой артерии необходимо оценивать параметры суточного мониторирования периферического и центрального АД. На основании такой комплексной оценки автор выделяет особые группы: маскированную АГ и гипертонию «белого халата», гипертонию с изолированным повышением центрального систолического АД. Показаны различия в типе суточной кривой периферического и центрального АД у лиц молодого возраста с ВНАД.

В пятой главе, посвященной изучению поражения органов-мишеней в анализируемых группах пациентов, автор отвечает на важный вопрос: могут ли пациенты с ВНАД, уже на этой стадии предболезни, иметь поражение органов-мишеней? В рамках проведенного исследования получены данные, свидетельствующие о наличии признаков ремоделирования миокарда у пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ, частота ГЛЖ составила 10,2% и 29,4% соответственно, $p=0,02$. Только среди пациентов с АГ имелся концентрический тип ГЛЖ. При изучении состояния почек анализируется фильтрационная функция при оценке по креатинину и цистатину С, причем показано большее диагностическое значение СКФ по цистатину С для выявления дисфункции у молодых лиц, а также выявления различий в группах ВНАД и АГ. Микроальбуминурия у лиц с ВНАД не была диагностирована, выявлена у 4,0% пациентов с АГ. Обращает внимание, что

каждый второй (52,0%) обследованный пациент в возрасте младше 45 лет имеет увеличение СРПВ более 10 м/с, при этом артериальная ригидность выявлена в 2 раза ($p=0,001$) чаще в группе АГ по сравнению с ВНАД.

Шестая глава посвящена определению предикторов развития АГ и поражения органов-мишеней у лиц с ВНАД. Выявлены факторы риска и гемодинамические показатели, ассоциированные с риском развития АГ. Для расчета вероятности возникновения АГ предложена формула многофакторной модели, включающая независимые переменные, среди них среднесуточное систолическое АД на аорте курение, уровень общего холестерина крови, ранний кардиоваскулярный анамнез. Модель имеет достаточную чувствительность – 70,7% [54,5; 83,9] и специфичность – 100% [83,2; 100] для порогового значения вероятности АГ – 82,3%, площадь под кривой ROC (AUC) составила 92,8%. Построение многофакторной модели логистической регрессии выявило предикторы ГЛЖ и дилатации левого предсердия с мультипликативной значимостью, на основании чего получены уравнения, отражающие зависимость вероятности ремоделирования миокарда от ожирения, возраста, гиперурикемии.

В разделе «заключение» автор обсуждает и анализирует полученные результаты, акцентируя внимание на новых знаниях, сопоставляя их с данными современной отечественной и зарубежной научной литературы. Автором представлен алгоритм ведения пациентов с ВНАД, который обосновывается полученными результатами. Выводы четко сформулированы и дают ответы на поставленные в работе задачи. Практические рекомендации позволяют обосновать необходимость комплексной оценки факторов риска, показателей гемодинамики для оценки вероятности развития АГ у молодых лиц с ВНАД.

В целом, содержание диссертационной работы указывает на глубокое знание автором сути изучаемой проблемы и достаточный объем собственных наблюдений. Достоверность полученных в диссертации Силкиной С.Б. данных, основных положений и выводов сомнений не вызывает.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени. Опубликованные работы достаточно полно отражают различные аспекты проведенного исследования. Автореферат отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней, полностью соответствует содержанию работы, последовательно отражает структуру исследования и дает четкое представление об основных положениях диссертации.

Соответствие работы паспорту специальности

Диссертация Силкиной С.Б. соответствует паспорту специальности 3.1.18 – внутренние болезни (медицинские науки), по пунктам 2 – «изучение клинических проявлений патологии внутренних органов» и 3 – «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтического больного».

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Вопросы для дискуссии:

1. В работе показана сопоставимая частота тревоги, но большая частота субклинической депрессии у пациентов с АГ по сравнению с ВНАД. Как Вы объясняете выявленные вами результаты?
2. Почему в исследование включены преимущественно мужчины? Следует ли это учитывать в качестве ограничения для распространения полученных результатов?
3. Как Вы думаете, почему пациенты с ВНАД имели только эксцентрический вариант гипертрофии левого желудочка?
4. Следует ли, по вашему мнению, лицам с ВНАД назначать медикаментозную антигипертензивную терапию?

Замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку работы.

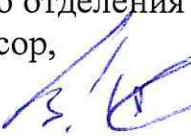
Заключение.

Диссертационная работа Силкиной Светланы Борисовны на тему «Клинико-гемодинамические предикторы развития артериальной гипертензии у молодых лиц с высоким нормальным артериальным давлением», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Антроповой Оксаны Николаевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение задачи - установлены клинико-гемодинамические предикторы формирования АГ и поражения органов-мишеней у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением, имеющей существенное значение в медицине.

Работа Силкиной С.Б. по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства

РФ от 11.09.2021г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни, медицинские науки.

Официальный оппонент:

Руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины Филиала Федерального исследовательского центра «Научно-исследовательский институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ  Гафаров Валерий Васильевич

Даю согласие на сбор, обработку и хранение своих персональных данных  Гафаров Валерий Васильевич

Подпись доктора медицинских наук Гафарова В.В. заверяю:
Учёный секретарь/ зав отделом кадров




**НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА
КАДРОВ ПРИДАК М.В.**

Научно исследовательский институт терапии и профилактической медицины Филиала Федерального исследовательского центра «НИИ цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук.

РФ, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

Email: niitpm.office@gmail.com

E-mail valery.gafarov@gmail.com,

Тел.: +7 (383) 363-49-13

« 15 » апреля 2022 г.