

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология, 3.1.18. Внутренние болезни), профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии леченого факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Кисляк Оксаны Андреевны на диссертационную работу Денека Ирины Эдуардовны на тему: «Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с висцеральным ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Денека Ирины Эдуардовны посвящена актуальной проблеме современной кардиологии – резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертензии у пациентов, страдающих висцеральным ожирением. В настоящее время ожирение является одним из важнейших факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наиболее опасным в этом смысле и является абдоминальное висцеральное ожирение, которое часто сочетается с инсулинорезистентностью, различными нарушениями углеводного обмена, дислипидемией, гиперурикемией и, конечно, АГ. Варианты АГ при висцеральном ожирении и метаболическом синдроме могут быть различными. Так, в молодом возрасте висцеральное ожирение часто сопровождается изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ), у части пациентов имеется систолодиастолическая артериальная гипертензия (СДАГ). Возможно и возникновение резистентной артериальной гипертензии (РАГ). Резистентной гипертензией считают АГ, когда у пациента несмотря на комбинированное лечение 3 антигипертензивными препаратами различных классов (блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС),

блокатором кальциевых каналов (БКК) и тиазидным диуретиком (ТД) уровень АД остается выше целевого. Известно, что пациенты, страдающие АГ и ожирением, принимают в среднем четыре гипотензивных препарата. К сожалению, даже подобная усиленная терапия далеко не всегда оказывается эффективной. В то же время следует помнить, что у пациентов с висцеральным ожирением широко распространена псевдорезистентность. Основными причинами псевдорезистентности являются: неправильное измерение АД, отсутствие приверженности, субоптимальное лечение.

Несмотря на имеющиеся обширные данные, специалисты продолжают изучать механизмы развития артериальной гипертензии у пациентов с избыточным весом, появляются новые точки приложения фармакологических и инвазивных терапевтических стратегий. Это обусловлено необходимостью уточнения природы РАГ у пациентов с висцеральным ожирением.

Диссертационная работа Денека Ирины Эдуардовны посвящена именно такой проблеме: изучению характеристик РАГ у данной группы пациентов с целью оптимизации антигипертензивной терапии, что делает данную работу безусловно актуальной и направленной на решения практических задач контроля АГ в России. Таким образом, диссертационная работа Денека Ирины Эдуардовны является актуальной и имеющей значительные практические перспективы.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе Денека И.Э. не вызывает сомнений. В работу включено 120 пациентов с висцеральным ожирением и истинной резистентной артериальной гипертензией, что представляется более, чем достаточным, принимая во внимание относительную редкость истинной резистентности к терапии. Научные положения, сформулированные в диссертации, обоснованы, что отражено в корректных выводах, а также

практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования: оптимизировать антигипертензивную медикаментозную терапию и повысить приверженность лечению с привлечением возможностей телемедицины у пациентов, страдающих истинной резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением. На основании заявленной цели четко сформулированы задачи. В ходе работы были использованы современные методы лабораторной и инструментальной диагностики. Обработка результатов производилась при помощи адекватных и современных методов статистического анализа. Результаты работы детально изучены и сопоставлены с данными мировой литературы. Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации представленной работы можно считать обоснованными.

Достоверность и новизна проведенных исследований и полученных результатов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Анализируемые данные корректно систематизированы и иллюстрированы в виде рисунков, графиков, таблиц. Обработка полученных результатов была статистически корректной. Это подтверждается объемом представленного материала и современными методами исследования, которые были использованы диссертантом в ходе выполнения работы. Основное исследование носило ретроспективно-проспективный характер, в него вошли 90 пациентов, дополнительное исследование, выполненное для решения одной из задач диссертационной работы являлось проспективным, в него включено 30 пациентов. Несомненной заслугой автора является использование не только стандартных опросников, но и углубленного интервьюирования при изучении приверженности пациентов терапии, что значительно повышает ценность исследования.

Научная новизна заключается в том, что автором впервые был проведен всесторонний анализ проблемы РАГ, выявлении как патофизиологических,

так и психо-социальных ее аспектов, обосновании и успешном применении комплексного подхода в лечении пациентов с сочетанием резистентной артериальной гипертензии и висцерального ожирения. Важно, что эти новые данные были получены при корректном отборе пациентов в исследование на основании четко сформулированных критериев истинной резистентности. Важнейшим и содержащим и научную новизну и практическую значимость результатом работы стало использование возможностей телемедицины с целью повышения приверженности лечению и немедикаментозным мероприятиям по модификации образа жизни, что способствовало также оптимизации медикаментозной терапии. Методы статистической обработки полученных данных, включая использование как однофакторного, так и многофакторного логистического регрессионного анализа также подтверждает высокий научный уровень проведенного диссертационного исследования и достоверность полученных результатов. Полученные результаты изложены в опубликованных научных статьях и доложены на крупной международной конференции.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики

Современная гипертензиология накопила множество данных, позволяющих в настоящее время предложить алгоритмы ведения пациентов с АГ и сопутствующими состояниями и заболеваниями, что отражено в международных и национальных рекомендациях. Однако все еще отсутствуют специфические рекомендации по оптимизации медикаментозного лечения и другим важным аспектам ведения пациентов с ожирением, страдающих артериальной гипертензией, в то числе, резистентной к терапии. Анализ факторов, влияющих на результаты лечения этой специфической группы пациентов, проведенный в диссертационной работе, позволяет расширить представление о причинах резистентности к терапии у таких больных. Учитывая тот факт, что данная группа характеризуется большими трудностями в достижении целевых цифр АД, результаты данного исследования дают

возможность более эффективно подходить к их лечению и добиваться стойких положительных результатов терапии, в том числе отдаленных. Особо хотелось бы отметить тот факт, что разработанные автором практические рекомендации, в том числе, посвященные телемедицинской коммуникации, несомненно, имеют важное значение для клинической деятельности.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Факультетская терапия», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело, а также в лечебный процесс отделения кардиологии №2 клиники факультетской терапии им. В. Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, 5, 14, 15 пунктам паспорта специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования опубликовано 5 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, результатов

собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Объем работы – 192 страницы, диссертация содержит 18 таблиц и 33 рисунка. Библиографический указатель имеет 181 источник, 25 отечественных, 156 иностранных.

В разделе «Введение» дано изложение актуальности проблемы, четко обозначены цель и задачи исследования, описаны научная новизна и практическая значимость исследования.

В первой главе «Обзор литературы» представлен полный анализ публикаций по теме диссертации, в котором автор продемонстрировал глубокое знание вопросов эпидемиологии и патогенеза и ожирения, и АГ, а также современных взглядов на диагностику и лечение РАГ. Наиболее интересными представляются разделы обзора, посвященные резистентной АГ, так как этот вопрос значительно реже освещается, чем то, что касается ожирения. Анализируются причины и критерии псевдорезистентности. Несколько разделов обзора посвящены принципам лечения артериальной гипертензией, в том числе, резистентной к медикаментозной терапии у пациентов с висцеральным ожирением. При этом нельзя не отметить, что обзор несколько перегружен информацией не напрямую связанной с темой диссертации и занимает примерно одну треть текста диссертации. В конце главы автор делает заключение с обоснованием дальнейшего изучения этой важной проблемы.

Во второй главе «Материалы и методы» содержится достаточно полная характеристика обследованных больных, описаны использованные автором современные высокоинформативные методы исследования. Автор самостоятельно сформировал дизайн исследования, определил методологический подход к решению поставленных задач и необходимые для этого инструменты. Автор подробно описал процесс удаленной коммуникации с пациентами с использованием возможностей телемедицины на основании дневника самоконтроля (разработка автора). Статистический анализ и

визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), использованные статистические методы соответствуют цели и задачам исследования.

В третьей главе подробно описаны результаты проведенных исследований: клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов, исходное исследование уровня артериального давления по данным офисных измерений и по результатам суточного мониторинга, результаты лабораторных анализов, полученных при первом обследовании, исходная медикаментозная терапия. Безусловной ценностью работы является тот факт, что автором выполнено не одномоментное исследование, а исследование с результатами спустя 2 месяца, а затем было проведено телефонное интервьюирование, проведенного спустя 10 месяцев после начала исследования. На основании этих данных автор сумел выявить особенности динамики артериального давления по данным домашнего мониторинга спустя 10 месяцев от начала исследования, особенности приверженности медикаментозной терапии, особенности динамики антропометрических показателей. Также была проведена оценка уровня физической активности пациентов по результатам звонка, оценка приверженности диетическим , оценка уровня тревожности и вероятности депрессии у пациентов. По результатам ретроспективной выборки 1091 пациента с висцеральным ожирением автор установила, что истинная РАГ у пациентов с висцеральным ожирением составляет 5,5%, что несколько ниже литературных данных, но может быть объяснено проведением в специализированном учреждении «ФИЦ питания и биотехнологии» комплексных высокоэффективных программ лечения, и лишней раз подчеркивает необходимость при лечении РАГ использовать все немедикаментозные и медикаментозные возможности для достижения целевых цифр АД. В дальнейшем это важное положение диссертации нашло свое отражение в анализе коррекции антигипертензивной терапии по результатам первого обследования и у пациентов проспективной

группы. В завершающей части главы автор приводит результаты дополнительного исследования: лечение пациентов с использованием БРА длительного действия. Материал главы подробно иллюстрирован рисунками и таблицами.

В четвертой главе «Обсуждение полученных результатов» подчеркивается актуальность выбранной темы диссертационной работы. Автор сравнивает результаты исследования с имеющимися данными из отечественной и международной литературы, анализирует и интерпретирует полученные результаты. Раздел написан хорошим литературным языком, интересен в прочтении. В целом диссертация производит положительное впечатление. Автор демонстрирует прекрасное знание проблемы и высокий профессионализм.

Замечания, высказанные в данном отзыве, не являются принципиальными и не влияют на исключительно положительную оценку работы. Выводы основываются на достоверных данных, вытекают из полученных автором результатов и соответствуют задачам исследования.

Оформление диссертации и список литературы полностью соответствуют требованиям ГОСТ 7.0.11-2011.

Соответствие содержания автореферата основным положениями выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям ГОСТ. В нем представлены ряд рисунков и таблиц, наглядно отражающих результаты работы. В автореферате отражены актуальность исследования, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, соответствие паспорту специальности и апробация результатов, внедрение результатов в практику, личный вклад автора; изложены материалы и методы исследования, описаны основные результаты работы, сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень публикаций автора по теме диссертации, а также список сокращений.

Замечания и недостатки работы

Принципиальных замечаний по работе нет. Замечания касаются некоторых формулировок выводов. Выводы перегружены цифровыми данными, что снижает возможности восприятия основных положений работы. То же можно сказать и о литературном обзоре, в котором приводятся данные о бариатрической хирургии, психосоциальных причинах резистентности и др. Так как эти позиции не изучались в работе, можно было за счет этих разделов сократить обзор. Очевидно, что в процессе оценки результатов у автора возникали трудности проведения сравнения показателей АД, так как в основном исследовании показатели АД спустя 10 месяцев указаны со слов пациентов (по данным самостоятельного домашнего мониторинга артериального давления) в ходе телефонного интервьюирования. В свою очередь, СМАД и офисное измерение АД проводились только дважды: исходно и через 2 месяца после начала исследования.

В ходе изучения диссертации возник ряд вопросов, касающихся наличия у пациентов коморбидных состояний и заболеваний (синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ИБС и др.) и возможного влияния этих состояний, а также методов их медикаментозного и немедикаментозного лечения на контроль АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Денека Ирины Эдуардовны на тему «Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с висцеральным ожирением», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научно-практической задачи современной кардиологии – обеспечение стойкого контроля артериального давления, как ведущего фактора риска развития сердечно-сосудистых катастроф в популяции высокого риска - у больных, страдающих ожирением и артериальной гипертензией, резистентной к медикаментозной терапии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора Сеченовского Университета от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Денека Ирина Эдуардовна, достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
профессор, заведующий кафедрой
факультетской терапии лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

Кисляк Оксана Андреевна

«25» августа 2023 год

Подпись д.м.н. Кисляк О.А.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кандидат медицинских наук,

Доцент



Демина Ольга Михайловна

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, д. 1. Тел: +7 (495) 434-14-22. e-mail: rsmu@rsmu.ru