

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ощепковой Елены Владимировны на диссертацию Курехян Армине Сарибековны на тему: «Вариабельность и фенотипы артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями органов дыхания», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Актуальность темы диссертационной работы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в России. Артериальная гипертония (АГ), как наиболее распространенное ССЗ, составляя по данным крупного эпидемиологического российского исследования ЭССЕ 43,4% в выборке населения 25-64 лет, вносит значительный вклад в развитие тяжелых ССЗ – хронической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта.

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые по проблемам АГ как в России, так и за рубежом, остается много неизученных аспектов, в частности – выявление заболевания на ранних стадиях, поиск предикторов неблагоприятного прогноза заболевания, подходов к оценке эффективности лечения и ряд других. Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ оценка уровня артериального давления (АД) как на этапе диагностики, так и на этапе лечения, проводится не только по данным клинического АД (кл.АД), измеренного в медицинской организации, но и с использованием методов суточного мониторирования АД (СМАД) и самоконтроля АД (СКАД), которые позволяют оценить более полно уровень и динамику АД в реальной жизни пациента. Вместе с тем кл.АД до настоящего времени остается основным методом в диагностике и оценке эффективности лечения больных АГ.

За последние годы получены доказательства о большей прогностической значимости в поражении органов-мишеней (ПОМ) и прогнозе заболевания показателей СМАД и СКАД у больных АГ; выделены

варианты АГ (фенотипы) – гипертония «белого халата», маскированная АГ и др.; введены новые показатели – вариабельность АД (ВАД) в разные временные отрезки. Показано, что повышенная ВАД ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Эти исследования позволили определить целесообразность, а в ряде ситуаций и необходимость использования СМАД и СКАД в клинической практике, как наиболее точных и всесторонне оценивающих уровень АД в различных жизненных ситуациях пациентов АГ.

Совместное применение всех трех методов оценки АД является важным для диагностики и контроля эффективности лечения АГ, оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Большое практическое значение имеют фенотипы «гипертония белого халата» и маскированная (скрытая) АГ, для выявления которых необходимо проведение именно амбулаторных измерений АД.

Отличительной особенностью в настоящее время является все большее встречающаяся коморбидность у больных, что отчасти связано с увеличением продолжительности жизни и другими факторами. Хронические болезни органов дыхания (БОД), также как и ССЗ, являются одними из наиболее распространенных заболеваний среди населения особенно в мегаполисах. В данной работе подробно изучены фенотипы и вариабельность АД у больных АГ с БОД, следует подчеркнуть, что исследования в этом направлении в доступной литературе практически отсутствуют.

Таким образом, диссертационная работа Курехян А.С., посвященная изучению вариабельности и фенотипов АД у больных АГ с хроническими БОД, а также прогнозу заболевания у этих больных является актуальной, а результаты представляют значимый научно-практический интерес.

Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов

Впервые в проспективном наблюдательном когортном исследовании больных АГ, в том числе с сопутствующими БОД (хроническая обструктивная

болезнь легких или бронхиальная астма) с использованием трех методов оценки АД (кл.АД, методы СМАД и СКАД), клинико-лабораторных характеристик и показателей, проведена оценка течения заболевания. Средний срок наблюдения составил $29,3 \pm 8,0$ месяцев.

Выявлены статистически значимые неблагоприятные характеристики АД при СМАД и СКАД, а также более высокие уровни кл.АД у больных АГ с БОД в сравнении с больными АГ, не имеющими этих заболеваний. У больных АГ с коморбидностью выявлена более высокая долгосрочная вариабельность АД. Изучены факторы, ассоциированные с повышенной вариабельностью АД, которыми оказались параметры бронхиальной обструкции и наличие ХОБЛ.

Впервые изучена частота фенотипов АД в выборке больных АГ в целом, а также у больных с хроническими БОД; определены факторы, ассоциированные со скрытой и стабильной АГ (уровень холестерина крови, систолическое АД в ортостазе, степень ночного снижения АД, мужской пол, наличие БОД). Выявлено, что у больных АГ с БОД статистически значимо чаще встречаются фенотипы – неэффективная антигипертензивная терапия и скрытая АГ, что удалось показать только с применением метода СМАД.

При проспективном наблюдении убедительно показано, что у больных АГ с БОД было хуже течение заболевания (автором оценивались комбинированная первичная, вторичная и третичная конечные точки), что объясняется в том числе худшими фенотипами (неэффективность антигипертензивной терапии), процессами воспаления и другими факторами.

Автором сформулированы предложения по использованию суточного мониторирования АД у больных АГ с сопутствующими хроническими БОД. Этой категории больных необходим контроль АД с использованием СМАД, учитывая высокую частоту неблагоприятных фенотипов АД. Выделена подгруппа больных АГ и БОД с наиболее высоким риском неблагоприятных исходов, у которых имеются нарушения ритма сердца, которым рекомендовано проведение мониторирования ЭКГ по Холтеру для раннего выявления этих нарушений.

Степень достоверности результатов исследования и обоснованность научных положений и выводов диссертации

Диссертационная работа Курехян А.С. выполнена на высоком методологическом уровне, соответствует общепринятым научным требованиям. Четко спланирован протокол исследования, примененные лабораторные и инструментальные методы диагностики – современны и адекватны для решения поставленных задач. Выводы и практические рекомендации подтверждаются достаточным объемом собранного материала. Количество включенных в исследование пациентов ($n=156$) является достаточным для выявления статистических закономерностей, а использованные в работе методы статистического анализа соответствуют научным требованиям.

Таким образом степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений.

Характеристика диссертации и оценка ее содержания

Диссертационная работа Курехян А.С. выполнена в традиционном стиле, изложена на 129 страницах, иллюстрирована 27 таблицами и 8 рисунками. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, главы материала и методы исследования, результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 215 источников: 38 отечественных и 177 иностранных.

Во введении изложены цель, задачи исследования, автор аргументировано обосновывает актуальность выбранного направления изучаемой темы, характеризует научную новизну и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту и представленные в работе, отражают ключевые моменты научного поиска, их глубокий анализ и соответствуют полученным выводам исследования.

Обзор литературы хорошо структурирован, изложен в доступной форме. Автор последовательно, подробно и в полной мере отражает проблемы диагностики и контроля АД, преимущества и недостатки каждого из методов, взаимосвязь вариабельности и фенотипов АД с прогнозом больных, описывая достаточное количество отечественных и зарубежных работ, посвященных теме диссертации. Автор впервые вводит понятие гипертония «белого халата» на лечении.

В главе «Материал и методы исследования» содержится подробное текстовое и графическое представления дизайна исследования, описаны критерии включения и исключения пациентов, использованные методы диагностики. Положительным аспектом работы является то, что больные были отобраны диссидентом в ходе реальной клинической практики. Всего в качестве потенциальных кандидатов для участия в исследовании было обследовано 385 больных, обращавшихся к кардиологу на амбулаторный прием за период с 2013г. по 2015 г. Включено в исследование 156 больных АГ, которые соответствовали критериям включения/исключения (27,6% мужчин и 72,4% женщин) среднего возраста $63,4 \pm 8,8$ лет.

Результаты диссертации по главам логически связаны, последовательно описаны. Данная клиническая характеристика пациентов, представлен анализ показателей АД, различных параметров вариабельности систолического и диастолического АД при применении клинических и амбулаторных измерений, частота фенотипов АД, взаимосвязанные с фенотипами факторы. Описан анализ выживаемости с учетом первичной комбинированной конечной, вторичных и третичных точек. Результаты изложены в доступной форме, систематизированы, содержат информативные таблицы. Для анализа полученных результатов автором применен современный статистический анализ.

В главе «Обсуждение результатов» проведен подробный анализ полученных данных и их обоснование, сравнение с результатами других

исследований. Показана значимость полученных результатов для использования в клинической амбулаторной практике.

Выводы полностью соответствуют задачам и подтверждены полученными результатами, что свидетельствует о том, что автор справился с поставленными целью и задачами.

Практические рекомендации сформулированы четко, конкретно, отвечают поставленным задачам исследования и полезны для применения в кардиологической практике.

Диссертация представляет собой завершенное квалификационное исследование. Основные положение диссертации изложены в автореферате, который находится в полном соответствии с содержанием диссертации.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. Имеются небольшие технические опечатки. Из пожеланий – целесообразно применять наиболее употребляемый в отечественной и зарубежной литературе термин маскированная АГ.

Заключение

Диссертационная работа Курехян Армине Сарибековны «Вариабельность и фенотипы артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями органов дыхания», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Горбунова Владимира Михайловича и научного консультанта кандидата медицинских наук Смирновой Марины Игоревны, представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология), является самостоятельным, законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной задачи практической кардиологии - клиническая значимость вариабельности и фенотипов артериального давления у больных артериальной гипертонией с хроническими болезнями органов дыхания и их взаимосвязь с прогнозом у этих больных.

По своей актуальности, научной и практической значимости диссертация Курехян Армине Сарифековны полностью соответствует всем критериям, в т.ч. п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.20174 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология).

Официальный оппонент,

Главный научный сотрудник отдела гипертонии
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Ощепкова Елена Владимировна

Подпись д.м.н., профессора Ощепковой Е.В. заверяю:
Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии
имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук

Жернакова Юлия Валерьевна

«20» октябрь 2020г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15А. Телефон: 7 (495) 150-44-19 e.mail: www.cardioweb.ru

В диссертационный совет Д 208.016.01

на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ
об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Курехян А.С. на тему: ««Вариабельность и фенотипы артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями органов дыхания» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Ошепкова Елена Владимировна 19.06.1951 г.р., Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, мед. науки, профессор	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 12152, г. Москва, ул. З- я Черепковская, дом 15А	Главный научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова	<ol style="list-style-type: none">Чазова И.Е., Ошепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник, 2015;10(1):3-30.Чазова И.Е., Ошепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора, 2015;5-10.Андреева О.С., Кравченко М.А., Гнедовская Е.В., Варакин Ю. Я., Ошепкова Е.В., Горностаева Г.В. Распространенность гипертонических кризов в популяции лиц

- трудоспособного возраста.
- Евразийский кардиологический журнал, 2016;3:149.
4. Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у больных пожилого и старческого возраста: клиническая характеристика и качество лечения (по данным национального регистра артериальной гипертонии). Сибирский медицинский журнал (г. Томск), 2019;34(3):73-86.
 5. Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология, 2019;59(3):53-59.

Ощепкова Е.В.: *Аксенова* (подпись)

« 05 » августа 2020 г.

Подпись д.м.н. Ощепковой Е.В. заверяю:

Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Минздрава России,
д.м.н., Жернакова Юлия Валерьевна



Ф.И.О.

Жернаков
(подпись)