

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Адашевой Татьяны Владимировны на диссертацию Абилдаевой Анны Анатольевны «Фенотипические особенности артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность избранной темы

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является серьёзной проблемой здравоохранения практически во всех странах мира, так как занимает одно из лидирующих мест в структуре болезней органов дыхания.

Установлено существенное превышение распространённости сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ по сравнению с популяционными показателями в соответствующих возрастных группах. Не вызывает сомнения тот факт, что высокая частота сочетания ХОБЛ и заболеваний сердечно-сосудистой системы является не просто результатом всё чаще диагностируемой полиморбидности, а отражением существования взаимосвязей между этими патологиями с общими звеньями патогенеза.

Диссертационное исследование Абилдаевой А.А. посвящено актуальной теме клиники внутренних болезней - сочетание артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких.

Высокая частота сочетания сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ обусловлена генетической предрасположенностью и общностью факторов риска и патогенетических механизмов развития (эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и системное воспаление, гипоксия, гипоксемия, нейрогуморальная активация, нарушение легочной и внутрисердечной гемодинамики, легочная гипертензия), что определяет их взаимное отягощение и прогрессирование.

Важное прогностическое значение для пациентов имеет частота обострений ХОБЛ. Частые обострения ХОБЛ могут приводить не только к стойкой утрате трудоспособности, но и являются независимым фактором риска смертности, при этом ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не респираторные осложнения, а сердечно-сосудистые события, такие как острые сердечно-сосудистые катастрофы, аритмии, дебют и прогрессирование сердечной недостаточности.

АГ и ХОБЛ имеют двунаправленное патогенетическое взаимодействие, взаимоотношающаяся течение друг друга. Тактика ведения данной коморбидной патологии требует индивидуального, персонифицированного подхода, что возможно при разработке методологии фенотипирования пациентов с выделением групп с высоким риском осложнений.

В настоящее время отсутствуют унифицированные клинико-диагностические алгоритмы, учитывающие особенности течения АГ в сочетании с частыми обострениями ХОБЛ, что затрудняет ведение данной категории пациентов. С этих позиций диссертационная работа Абилдаевой А.А., посвященная изучению фенотипических особенностей артериальной гипертензии при ее коморбидности с частыми обострениями ХОБЛ и разработке оптимальных подходов к диспансерному наблюдению данной категории больных, является актуальной.

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

Диссертационная работа Абилдаевой А.А. является самостоятельным научным исследованием, в которое включено достаточное количество пациентов (всего 251 пациент). Цель и задачи научно-исследовательской работы сформулированы корректно и четко, являются актуальными и соответствующими стратегии современной медицины, направленной на

персонифицированную диагностику и индивидуализированную риск адаптивную терапию.

Задачи, поставленные автором при проведении исследования, вытекают из поставленной цели и соответствуют названию темы диссертационной работы.

Представлены корректные критерии включения и невключения в исследование, дизайн работы. Используются современные и адекватные поставленным цели и задачам диагностические подходы: оценены клинические, гемодинамические данные, кардиометаболический профиль, морфофункциональные показатели миокарда, функция внешнего дыхания, психосоматический статус, приверженность к терапии у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями в сравнении с результатами этих показателей у пациентов с артериальной гипертензией без частых обострений ХОБЛ и артериальной гипертензией без ХОБЛ.

Полученные результаты обработаны с помощью современных и актуальных методов статистического анализа. Сформулированные автором выводы имеют прямую связь с целью и задачами исследования, положениями научной новизны и положениями, выносимыми на защиту.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата, доктора наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus. Опубликованные работы отражают результаты проведенного исследования. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях.

Все вышеизложенное в совокупности обеспечивает обоснованность и доказанность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

**Достоверность и научная новизна полученных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность и обоснованность разработанных Абилдаевой А.А. научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена продуманным дизайном двухэтапного исследования; достаточным количеством обследованных участников исследования; использованием стандартизированных методов диагностики и анализа, а также статистической обработкой, соответствующей современным требованиям медицинской науки. Все положения убедительно документированы таблицами и рисунками.

Научная новизна исследования заключается в комплексной оценке клинико-функциональных и психосоматических показателей, определяющих течение артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями. Выявлено, что у больных АГ при частых обострениях ХОБЛ формируется неблагоприятный фенотип АГ, характеризующийся нарушениями системной гемодинамики (повышением суточной вариабельности АД, ускорением утреннего подъема АД, преобладанием патологических суточных профилей АД); метаболическими нарушениями (повышением концентрации мочевой кислоты, маркеров системного воспаления и атерогенным липидным спектром); морфофункциональными изменениями (гипертрофией левого желудочка, легочной гипертензией, субклинической дисфункцией правого желудочка); высоким уровнем тревожно-депрессивных расстройств и низкой приверженностью к лечению.

Особую ценность представляет изучение ключевых факторов, влияющих на приверженность к лечению у пациентов с сочетанным течением АГ и ХОБЛ.

Разработана и апробирована математическая модель прогнозирования неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ, в том числе при частых обострениях. Факторами, вошедшими в модель, явились показатели гиперинфляции, уровень фибриногена, калия, индекс массы миокарда левого желудочка, возраст больного.

Разработан алгоритм диспансерного наблюдения коморбидных пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ, интегрирующий современные диагностические подходы и элементы коррекции поведенческих факторов.

Основные результаты, выводы и положения диссертационного исследования внедрены в клиническую практику терапевтических отделений ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Результаты работы используются в образовательном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, а также на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Общая характеристика и структура диссертационной работы

Диссертация является завершенным, логически стройным научным исследованием. Работа изложена на 193 страницах машинописного текста, оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011. В работе представлены 42 таблицы и 26 рисунков, что облегчает восприятие материала. Список литературы состоит из 194 источников (из них 74 отечественных, 120 зарубежных), более 80 % относится к последним годам издания, что свидетельствует о хорошей осведомленности автора о современном состоянии проблемы.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы исследования, четко и полно формулирует цель диссертации и ставит задачи, которые в полной мере позволяют раскрыть поставленную цель, излагает основные научно-практические положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» представляет глубокий анализ проблемы с привлечением опыта отечественных и зарубежных исследователей, содержит необходимые ссылки, разделена на подразделы, четко отражающие изучаемые вопросы, обоснованно подводит к анализу собственных данных, представленных в следующих главах. Описаны общие факторы риска и патогенетические механизмы коморбидного течения АГ и ХОБЛ. Обсуждены психосоматические аспекты данной коморбидности. Отражены современные возможности терапии АГ при ее сочетании с ХОБЛ и актуальность изучения приверженности к лечению у данной категории пациентов.

Вторая глава посвящена подробной клинической характеристике групп обследованных больных, детальному описанию клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования, использованных для достижения поставленной цели. Четко и лаконично представлен дизайн диссертационной работы. Представлены использовавшиеся в работе специальные методы оценки тревожно-депрессивного состояния, приверженности к терапии. Достоверность полученных результатов устанавливалась на основании надежных статистических критериев.

В третьей главе последовательно раскрываются поставленные задачи.

В подглаве 3.1 изучены клинико-функциональные особенности АГ при частых обострениях ХОБЛ.

В подглаве 3.1.1 «Оценка клинических проявлений у больных АГ при ХОБЛ с частыми обострениями» изучены данные офисного и суточного мониторирования АД, пульсового АД, ЧСС. Выявлено достоверное увеличение ЧСС, суточной вариабельности АД, ускорение утреннего подъема АД, преобладание патологических суточных профилей АД («non-dippers» и «night-peakers») у пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ

в сравнении с лицами, имеющими АГ без частых обострений ХОБЛ и АГ без ХОБЛ.

В подглаве 3.1.2 «Кардиометаболический профиль и почечная функция при АГ и ХОБЛ с частыми обострениями» описаны метаболические показатели у коморбидных больных и показано достоверное повышение уровня атерогенных липидов (ОХС, ХС ЛНП, снижение ХС ЛВП), мочевой кислоты, СРБ и фибриногена у пациентов с коморбидным течением АГ и частыми обострениями ХОБЛ.

В подглаве 3.1.3 «Оценка гемодинамических и морфофункциональных показателей у больных АГ в сочетании с ХОБЛ с частыми обострениями» описаны гемодинамические и морфофункциональные показатели, где диссертантом выявлено достоверное увеличение ИММЛЖ, СДЛА, а также снижение индекса TAPSE в группе АГ при частых обострениях ХОБЛ.

В подглаве 3.1.4 «Оценка респираторных проявлений у больных АГ при ХОБЛ с частыми обострениями» изучена выраженность клинической симптоматики ХОБЛ, описаны вентиляционные нарушения в исследуемых группах. Доказано, что у больных с АГ в сочетании с ХОБЛ и частыми обострениями отмечаются более выраженные нарушения бронхиальной проходимости, а также значительная легочная гиперинфляция.

В подглаве 3.1.5 «Изучение качества жизни у больных АГ с частыми обострениями ХОБЛ» показано достоверное снижение качества жизни (как психического, так и соматического компонента здоровья) у больных АГ при частых обострениях ХОБЛ.

В подглаве 3.2 «Психосоматический статус больных АГ при ХОБЛ с частыми обострениями» установлено, что больные с АГ при частых обострениях ХОБЛ демонстрируют достоверно более высокие показатели тревожных и депрессивных расстройств по шкалам HADS и HRDS.

В подглаве 3.3 «Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с морфофункциональными и гемодинамическими показателями в группах» представлены результаты корреляционного анализа между выраженностью

тревоги и депрессии и морфофункциональными, а также гемодинамическими показателями.

В подглаве 3.4 «Сравнительный анализ в группах в зависимости от возраста, гендерных характеристик и социального статуса» проведен сравнительный анализ в группах по возрасту, гендерной принадлежности, семейному статусу, уровню образования, наличию трудовой занятости, статусу пенсионера, а также уровню дохода. Проведен корреляционный анализ между данными параметрами и гемодинамическими, метаболическими, морфофункциональными, вентиляционными показателями, выраженностью тревожно-депрессивных расстройств, приверженностью к лечению.

Подглава 3.5 «Изучение приверженности к лечению пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ» представлена двумя подглавами **3.5.1** и **3.5.2**.

В подглаве 3.5.1 «Изучение приверженности к антигипертензивной терапии» проведен анализ уровня приверженности к лечению АГ в группах исследования. Установлено, что наиболее низкую комплаентность к проводимой терапии, несоблюдение врачебных рекомендаций по приему лекарственных препаратов имели пациенты с коморбидным течением АГ и частыми обострениями ХОБЛ. Диссертантом проведен анализ базовой антигипертензивной терапии, детально описаны причины низкой приверженности. Проведен корреляционный анализ в группах между уровнем приверженности и социально-демографическими, клинико-функциональными показателями.

В подглаве 3.5.2 «Оптимизация медикаментозной терапии у пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ с учетом приверженности к лечению» диссертантом выделена группа низкой приверженности к терапии, с которой в течение 3 месяцев исследования проводились мероприятия по повышению уровня комплаентности: обучение правильному приему назначенных лекарственных средств, мониторинг соблюдения пациентом режима приема посредством телефонной связи, психологическое консультирование.

Диссертант осуществлял перевод пациентов с низкой приверженностью к лечению и недостигнутыми целевыми значениями АД со свободных комбинаций антигипертензивных препаратов на фиксированную комбинацию амлодипин / индапамид в индивидуально подобранных дозах. Было установлено, что всех группах исследования после перевода на фиксированную комбинацию амлодипин / индапамид значительно увеличилась доля приверженных к терапии пациентов, чаще достигались целевые значения САД и ДАД по данным офисного и суточного мониторирования, отмечена нормализация суточного профиля АД (снизилась частота встречаемости патологического профиля «night – reakers», увеличилась доля «dippers»), а также наблюдалось достоверное снижение вариабельности АД.

Больным, страдающим АГ и частыми обострениями ХОБЛ, не достигшим на фоне приема фиксированной комбинации амлодипин/индапамид целевых уровней АД дополнительно усилена терапия ХОБЛ тройной фиксированной комбинацией беклометазона дипропионат/гликопиррония бромид/формотерола фумарат, что через 3 месяца терапии привело не только к улучшению бронхиальной проходимости (прирост ОФВ1), оксигенации периферических тканей (SpO₂), снижению легочной гиперинфляции (уменьшение ООЛ, ООЛ/ОЕЛ), концентрации воспалительных маркеров (СРБ, фибриногена), но и к дополнительному улучшению контроля АД, особенно в ночные часы (снижение среднего ночного САД и ДАД, вариабельности АД, ночной ЧСС).

Особый интерес представляет **подглава 3.6.1**, где диссертант представляет новую математическую модель прогнозирования неблагоприятного фенотипа АГ при ее сочетании с ХОБЛ. Наиболее значимыми предикторами в модели оказались: индекс ООЛ/ОЕЛ > 45,8 %; гиперкалиемия > 4,95 ммоль/л; фибриноген > 5,55 г/л; ИММЛЖ > 108,5 г/м²; возраст < 56,5 лет.

В подглаве 3.6.2 описана построенная с помощью искусственного интеллекта математическая модель ансамбля деревьев XGBoost для предсказания неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ, а в подглаве 3.6.3. проведено сравнение модели многофакторной логистической регрессии и ансамбля деревьев XGBoost на тестовых выборках. Диссертант делает вывод о том, что как модель логистической регрессии (специфичность 93,3 %, чувствительность 96,7 %), так и модель XGboost (специфичность 93,3 %, чувствительность 100 %), продемонстрировали высокие показатели чувствительности и специфичности, что делает возможным использование обеих моделей в алгоритме диспансерного наблюдения больных с коморбидным течением АГ и частыми обострениями ХОБЛ.

В подглаве 3.7 «Алгоритм диспансерного наблюдения коморбидного больного АГ и ХОБЛ с частыми обострениями» диссертантом представлен оптимизированный алгоритм диспансерного наблюдения и его валидация на независимой когорте из 92 пациентов. Показано, что оптимизированный алгоритм ДН позволяет статистически значимо чаще достигать целевых уровней АД, а также улучшать качество жизни пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ.

В четвертой главе «Анализ и обобщение результатов исследования» суммирован и проанализирован материал предыдущих глав, представлено осмысление научных результатов исследования, корректное сопоставление собственных результатов с имеющимися сведениями в отечественной и зарубежной литературе.

Раздел «Заключение» содержит формулировку основных положений диссертации и представляет собой хорошо проработанное и обоснованное подведение итогов исследования.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации, четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам, детально отражают результаты, полученные в ходе диссертационного исследования и, безусловно, имеют научную и практическую значимость.

Практические рекомендации базируются на установленных закономерностях и логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Автореферат диссертации отражает основное содержание исследования, а его структура включает все необходимые элементы.

Соответствие работы специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Абилдаевой Анны Анатольевны на тему «Фенотипические особенности артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями», выполненная под руководством д.м.н., доцента Хидировой Людмилы Даудовны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение в клинике внутренних болезней – определение фенотипических особенностей артериальной гипертензии при частых обострениях хронической обструктивной болезни легких и разработка алгоритма диспансерного наблюдения данной категории больных.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 и п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями от 16 октября 2024 г.
«О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции от 01 января 2025 г.),
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры терапии и профилактической медицины
Научно-образовательного института
клинической медицины им. Н. А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России

Адашева Т.В.

Подпись Адашевой Т.В. удостоверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Минздрава России,
главный врач университетской клиники
клинической медицины имени Н.А. Семашко,
зав. кафедрой роботической хирургии,
зав. лабораторией роботической хирургии
д. м. н., профессор



Раснер П.И.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н. А.
Семашко, кафедра терапии и профилактической медицины, 111398, г. Москва, ул. Кусковская, д.
1Ас4. e-mail: fammed11@yandex.ru.

Контакты автора отзыва: телефон 8(903)6294607, e-mail: adashtv@mail.ru.

26 марта 2026