

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, профессор кафедры «Внутренние болезни в ОВП и медицина труда» Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Заслуженного врача РФ, **Малютиной Натальи Николаевны**, о диссертации **Гуловой Ширинджемал Гулмырадовны** «Состояние регуляторных механизмов у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность выбранной темы

Актуальность выбранной темы диссертационного исследования обусловлена высокой распространенностью таких заболеваний как артериальная гипертония (АГ) и ожирение, часто сочетающихся или объединяемых под общим названием метаболический синдром (МС). Многочисленные исследования, посвященные каждому из этих заболеваний, позволили в значительной мере продемонстрировать этиологическую многофакторность и раскрыть большинство звеньев сложного комплексного механизма патогенеза артериальной гипертонии и других проявлений. Однако, проблема остается актуальной, особенно, если АГ формируется в условиях коморбидной патологии, такой как метаболический синдром, когда помимо сосудистых факторов значительное влияние на патогенез оказывают и другие (первичная инсулинорезистентность, провоспалительная активность, дисгормональные нарушения и т.д.). И эти вопросы, несомненно, остаются актуальными и требующими дальнейшего изучения.

Для научного анализа особенностей течения любого коморбидного заболевания определяющим является выбор методики и «инструментов» для исследования.

В ряде исследований последних лет представлены данные, подтверждающие значимость нарушения функционирования вегетативной нервной системы, эндокринной и иммунной систем в развитии МС, ожирения, СД, атеросклероза и кардиоваскулярной патологии. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы – процесс многоуровневый, помимо периферических (вегетативное равновесие, эйтония), имеют значение нарушения на уровне центральной регуляции (с участием медиальной префронтальной коры и коры островка). Такие методы как оценка степени вовлеченности (напряжения) вегетативной нервной системы и уровень нарушений (уровень контроля, напряжения, централизации) позволяют, не только изучить, но и прогнозировать течение многих заболеваний.

И в этой работе выбранный автором был выбран метод наднозологического подхода – оценка состояния регуляторных механизмов, что позволило оценить различия в особенностях течения АГ с позиций системного подхода. Это делает работу не только актуальной, но и оригинальной.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 3.1.18. «Внутренние болезни», по пункту 2 – «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и 3 - «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов»

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

Обоснованность полученных данных подтверждена достаточным количеством исследований – использованы данные ретроспективного анализа 234 пациентов, причем 97 пациентов наблюдались в течение длительного периода (проспективное исследование).

В диссертации подробно представлен и обоснован дизайн исследования и клинико-демографическая характеристика сравниваемых клинических групп. Все пациенты, как с ГБ, так и с МС имели средний или высокий кардиометаболический риск по шкалам SCORE и CMDS (Cardiometabolic Disease Staging).

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования соответствовали поставленным задачам, были современными и чувствительными. Особое внимание уделялось оценке состояния сердечно-сосудистой системы методом ВСП и СМАД с программным обеспечением для компьютерного анализа полученных данных.

Для статистической обработки данных было использовано программное обеспечение Statistica (версия 10). Для оценки связи количественных и качественных показателей использовался статистический анализ графика поверхностей с использованием расстояния взвешенных наименьших квадратов. Данные представлялись в виде 3D-графиков.

Представленные выводы соответствуют поставленным задачам и позволяют получить данные по особенностям метаболической и вегетативной регуляции у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и метаболическим синдромом (МС), влиянию выявленных нарушений на прогрессировании течения АГ и повышение сердечно-сосудистого риска.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

В соответствии с целями и задачами исследования в проведенной работе изложены научные положения, выводы, которые достоверно подкреплены большим объемом материала и статистической обработкой.

В диссертационной работе при анализе числа и структуры компонентов было показано, что с увеличением ИМТ число выявляемых компонентов МС увеличивается пропорционально увеличению степени тяжести ожирения. Отмечено, что вегетативная дисфункция у пациентов с артериальной гипертонией на фоне метаболического синдрома наблюдается значительно чаще.

В работе доказано, что частотные показатели ВСР, характеризующие вегетативный баланс и активацию надсегментарных структур регуляции автономной нервной системы имеют корреляционную связь с показателем ИМТ у пациентов с МС, а увеличение в частотном спектре доли низкочастотных колебаний (LF%), начиная с ожирения II степени и снижение процентного содержания волн VLF (%) свидетельствует об усилении влияния симпатической активности и вовлечении в регуляцию надсегментарных структур с постепенным подавлением активности автономного контура.

Установлено, что к числу ранних признаков развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МС относятся нарушения variability сердечного ритма, характеризующие состояние напряжения вегетативных регуляторных механизмов и увеличение в структуре спектральных показателей доли ультранизкочастотных колебаний. Уточнена нижняя граница значения показателя SDNN (93 мс против 100 мс по общепринятым критериям), свидетельствующая о наличии ИБС у пациентов с МС.

Установлена положительная корреляционная связь показателя LF% со средним уровнем ночного САД ($r=0,38$, $p=0,04$), которая свидетельствует о ночной гиперсимпатикотонии в группе пациентов с МС.

Достоверность полученных результатов подтверждается также докладами, представленными на научных конференциях с изложением основных результатов диссертационного исследования и публикациями в научных изданиях. Положения, выносимые на защиту и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам, обоснованы в проведенном анализе.

Ценность для науки и практики полученных результатов

Автором диссертационной работы оценен вклад ожирения в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии у пациентов с МС. Выделены наиболее значимые критерии среди показателей variability сердечного ритма (ВСР) для комплексной оценки функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с МС, изменения которых подтверждают наличие отрицательной

динамики в развитии и прогрессирование ГБ у этой группы пациентов. Выделена группа показателей BCP (SDNN (сек); LF%), повышение которых, подтверждает наличие предикторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МС.

Выделены наиболее значимые показатели для оценки сохранности регуляторных механизмов, получаемые при суточном мониторинге ЧСС у пациентов с МС.

Результаты исследования активно используются в работе эндокринологического отделения кардиологического, терапевтического отделений и поликлиники ЦКБ Гражданской авиации (Москва), ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева» (Москва), а также в преподавании дисциплин «госпитальная терапия» и «эндокринология» на кафедре госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе статьи в журналах из перечня РUDN/BAK- 4, Scopus/Wos - 2, патент - 1. Результаты работы доложены на 5 Международных и 1 Всероссийской конференциях.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация представлена на 142 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 22 таблицами, 7 рисунками. Структура диссертации - введение, глава 1 – обзор литературы, глава 2 – материал и методы исследования, глава 3 – результаты исследования, глава 4 – обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. В списке литературы 275 литературных источников, в том числе 65 отечественных и 210 иностранных авторов.

В первой главе автором собраны и проанализированы современные литературные источники содержащие данные научных исследований по проблемам метаболического синдрома, артериальной гипертензии и ожирения.

Глубокий и интересный научный анализ сделан по методологии оценки состояния регуляторных механизмов и их интерпретации. Представлены основные направления исследований с включением дискуссионных вопросов. Литературный обзор свидетельствует о глубоком погружении автора в проблему и подчеркивает те аспекты, которые на сегодняшний день являются наиболее значимыми.

Глава 2 «материал и методы» написана традиционно. Включает дизайн исследования, методологию, статистические подходы, а также критерии отбора пациентов и использованные методики.

Глава 3 «результаты исследования» включает оценку структуры сопутствующей патологии и состояние метаболического контроля в сравниваемых группах (пациенты с метаболическим синдромом - МС и пациенты с гипертонической болезнью - ГБ). При МС значительно чаще регистрировались такие серьезные коморбидные состояния, как сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе.

Анализ связи между компонентами метаболического синдрома и степенью ожирения. Детальный анализ группы пациентов с МС показал прямую корреляционную зависимость: с увеличением индекса массы тела наблюдалось прогрессивное нарастание числа компонентов метаболического синдрома. Это подтверждает центральную роль абдоминального ожирения в патогенезе метаболических нарушений и формировании полного симптомокомплекса данного синдрома. Было установлено, что традиционные биохимические маркеры метаболизма демонстрируют высокую информативность для оценки текущего метаболического статуса пациента и мониторинга эффективности проводимой терапии в динамике. Однако эти показатели не обладают достаточной прогностической ценностью для долгосрочной оценки рисков и исходов заболевания, что требует поиска дополнительных диагностических подходов.

Сравнительный анализ временных и спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма у больных ГБ и МС с оценкой нарушения регуляторных механизмов, в том числе, в зависимости от степени ожирения.

Доказано, что у пациентов с МС, начиная со II степени ожирения наблюдается активация симпатического (LF%) и снижение активности парасимпатического (HF%) отделов автономной нервной системы, что приводит к подавлению активности автономного контура, включению других более энергозатратных механизмов регуляции и быстрому их истощению.

Изучена взаимосвязь показателей variability сердечного ритма с развитием ишемии миокарда у пациентов с МС. Было показано, что среди обследованных пациентов этой группы выше были показатели частоты встречаемости ИБС и инфаркта миокарда, в 2 раза чаще – ИБС. Получены данные, позволившие уточнить значение показателя SDNN (мс) как маркера риска ССО – это снижение уровня значений ниже 93 мс.

Проанализированы данные суточного мониторинга АД и выявлено, что в группе пациентов с МС показатель количества нон-дипперов был выше и отмечено увеличение относительного количества нон-дипперов по показателям САД и ДАД в сравниваемых группах с увеличением степени ожирения. Выявлена корреляция показателя LF% с показателем ночного САД и связь ночного повышения АД с нарушением суточного ритма – ночной гиперсимпатикотонией.

В главе «Обсуждение результатов» проанализированы полученные в результате исследования, в том числе в сравнении с данными ранее опубликованных исследований других авторов. Проведенное исследование убедительно демонстрирует, что метаболический синдром существенно утяжеляет течение артериальной гипертензии и увеличивает риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Выявленная взаимосвязь между степенью ожирения и количеством компонентов метаболического синдрома подчеркивает необходимость раннего выявления и коррекции избыточной массы тела как основного модифицируемого фактора риска.

У пациентов с метаболическим синдромом нарушения регуляторных механизмов проявляются вегетативной дисфункцией (дисбалансом) с повышением активности симпатической нервной системы на уровне регуляции и подавлением парасимпатического звена также на уровне регуляции, но имеет связь с индексом

массы тела и клинически значимой становится только у пациентов с ожирением II и III степени. Проявления вегетативной дисфункции могут быть выявлены даже при отсутствии в лабораторных показателях метаболических нарушений (что возможно при правильно организованной комплексной терапии), поскольку без специального лечения сохраняются в организме, но и позволяют косвенно (VLF%) оценить наличие (устранение) нарушений гуморальных механизмов даже на фоне таргетной медикаментозной терапии.

Работа изложена ясно, логично и последовательно. Выводы обоснованы и достоверны. Практические рекомендации сформулированы доступно и отражают потенциал применения результатов. Цель и задачи исследования выполнены в полном объеме.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат представлен на 24 страницах машинописного текста, содержит 4 рисунка и 17 таблиц. В автореферате отражены основные разделы проведенной исследовательской работы и в достаточной мере соответствуют данным, изложенным в тексте диссертационной работы.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В плане дискуссии предлагаются вопросы:

- 1) У пациентов с нарушением толерантности к углеводам и СД2, которые оказались включенными в сравниваемые группы были достигнуты целевые показатели гликемического контроля?
- 2) Чем отличается механизм формирования АГ у пациентов с ГБ и МС или таких различий не существует?

Заключение

Диссертация Гуловой Ширинджемал Гулмырадовны «Состояние регуляторных механизмов у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом» является оригинальной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение крупной научной задачи по изучению особенностей метаболической и вегетативной регуляции у

пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и метаболическим синдромом (МС), эффективности влияния выявленных нарушений на прогрессирование АГ и повышение сердечно-сосудистого риска, выявлении устойчивой взаимосвязи между нарушением вегетативной регуляции (по данным вариабельности сердечного ритма) и стадии абдоминального ожирения.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2. раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Гулова Ширинджемал Гулмырадовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

профессор кафедры «Внутренние болезни в ОВП
и медицина труда», заслуженный врач РФ,

д.м.н. (3.1.18. Внутренние болезни), профессор  Малютина Н.Н.

29.12.2025г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Малютиной Натальи Николаевны удостоверяю.

Начальник отдела кадров ПГМУ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (ПГМУ)



Болотова И.А.

119234, г. Пермь, Петропавловская ул., д.26

Телефон: +7 (3422) 12 04 04

Адрес электронной почты: priem@psma.ru