

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Хурса Раисы Валентиновны «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки

Соответствие диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Диссертация Хурса Р. В. «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» по своему названию, цели и задачам, методам исследования, выносимым на защиту положениям, полученным результатам, выводам и рекомендациям, по объектам и предметам исследования соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки по пунктам III.1, III.13, IV-V.1, IV-V.4, IV-V.7. паспорта специальности науки, утвержденному ВАК.

Актуальность темы диссертации

В настоящее время не вызывает сомнения медицинская и социальная значимость артериальной гипертензии (АГ) как одной из самых важных проблем в кардиологии – ключевого элемента сердечно-сосудистого, сердечно-почечного и других континуумов. Наиболее важной проблемой в гипертензиологии является низкий уровень контроля заболевания, несмотря на наличие эффективных антигипертензивных лекарственных средств (ЛС), что обусловлено недостаточной приверженностью пациентов лечению, поздней диагностикой (на этапе поражения органов-мишеней и осложнений АГ), отсутствием простых и надежных методов выявления ранних нарушений кровообращения и должного индивидуального подхода к лечению АГ со стороны врача. Важным проблемным аспектом, выбранным соискателем в качестве одного из направлений диссертационного исследования, является отсутствие учета качества жизни (КЖ) пациента при необходимости постоянной фармакотерапии АГ, что особенно актуально для в условиях первичной медицинской помощи. Качество жизни наряду с ее продолжительностью находятся в ряду показателей социально-экономического развития и уровня здравоохранения страны. Литературных данных о КЖ пациентов с АГ на фоне продолжительного лечения крайне мало,

и они противоречивы.

В последние годы в гипертензиологии большое значение придается методам пролонгированного мониторинга артериального давления (АД) – аппаратному СМАД и домашним измерениям самим пациентом (АМАД). Однако получаемые при этом величины АД анализируются только относительно референтных или целевых уровней, рекомендации по проведению мониторинга, включая использование разных регистраторов АД, строятся на мнениях экспертов и не согласованы по ряду позиций. В диссертационном исследовании использован качественно иной, нестандартный подход к анализу рядов АД – регрессионное моделирование по параметрам АД с получением *индивидуальных количественных* значений регрессионных коэффициентов и разработка на их основе классификации фенотипов. Выявление фенотипических гемодинамических особенностей в рядах величин АД пациента – «рутинного» показателя, – открывает новые возможности в плане индивидуального подхода к лечению и профилактике АГ, а также для экспертной оценки состояния здоровья людей, занятых профессиональной деятельностью, предъявляющей особые требования к здоровью (спорт, авиация, воинская служба и др.).

Таким образом, тема диссертационной работы, посвященная этим взаимосвязанным проблемам, и соответствующая приоритетным направлениям научных исследований и научно-технической деятельности (п. 4 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006-2010 годы», п. 21 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011-2015 годы», п. 4 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы», утвержденных Указами Президента Республики Беларусь от 06.07.2005 №315, от 27.07. 2010 №378, от 22.04. 2015 №166) является несомненно актуальной.

Новизна полученных результатов и научных положений, выносимых на защиту

В процессе выполнения диссертационного исследования соискателем получены принципиально новые научные результаты, вносящие существенный вклад в решение важнейшей медико-социальной проблемы – улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с АГ (лечения и ее профилактика).

Разработана в теории и подтверждена клиническими данными научная концепция количественного анализа связей параметров АД (КАСПАД) в линейной регрессии систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления по пульсовому давлению (ПД), не имеющая отечественных и зарубежных аналогов. Принципиально новым в данной концепции является обоснование роли пульсового давления в функциональной гемодинамической системе, представленной рядом индивидуальных параметров АД, а также использование регрессии не как вычислительной модели, а для получения индивидуальных значений регрессионных коэффициентов, ставших основой классификации гемодинамических фенотипов. Определение фенотипа предложенным одноименным методом, вытекающим из концепции КАСПАД, открывает возможности индивидуализации лечения пациентов с верифицированной АГ в зависимости от гемодинамического фенотипа, а также ее медицинской профилактики. Разработана диагностическая карта (номограмма) для определения гемодинамических классов как расширенной характеристики фенотипов, позволяющая выявлять скрытые формы АГ и высокий риск острой гипотензии на основе совокупного учета значений обоих индивидуальных регрессионных коэффициентов.

Выявлены ранее неизвестные закономерности гемодинамики как процесса продвижения крови, имеющие фундаментальное научное значение. А именно:

- определено с помощью пропорции «золотого сечения» оптимальное соотношение сердечной и периферической составляющих кровообращения – диапазон значений углового регрессионного коэффициента 0,57–0,67, которому соответствуют величины коэффициента-пересечения, эквивалентные среднему гемодинамическому давлению;

- получены доказательства существенной нелинейности рядов АД у лиц с дисфункциональными фенотипами и наличие сильной прямой корреляции между САД и ДАД, что принципиально отличает гемодинамику таких лиц от лиц с фенотипом гармоническим, т.е. указывает на регуляторные различия этих фенотипов.

Впервые:

- проведен в теории анализ параметрического пространства индивидуальных величин АД как гемодинамической системы и обоснована роль ПД в ней как системообразующего фактора и переходной функции нейрогуморальной регуляции, ставшая базисом научной концепции КАСПАД

и одноименного метода определения гемодинамического фенотипа по величинам коэффициентов линейной регрессии САД и ДАД с пульсовым давлением в качестве аргумента;

- обоснована классификация гемодинамических фенотипов согласно граничным значениям углового регрессионного коэффициента a , отражающим индивидуальные особенности функционального взаимодействия сердечной и периферической (сосудистой) составляющих гемодинамики;

- проведен анализ линейности параметрического пространства индивидуальных величин АД с помощью метода тестирования суррогатных рядов, установивший его существенную нелинейность и наличие сильной линейной корреляции между САД и ДАД при дисфункциональных фенотипах, что отличает их от фенотипа гармонического и предполагает вмешательство регуляторных систем более высокого уровня;

- показано, что гемодинамические фенотипы являются устойчивой характеристикой, но подвержены изменениям при модификации образа жизни (в частности, физической активности) и при лечении АГ, что позволяет использовать фенотип и его параметры в медицинском наблюдении и контроле эффективности лечения АГ, а также рекомендованы оптимальные для этой цели интервалы наблюдения – 3–6 месяцев;

- установлено, что у нормотензивных молодых людей дисфункциональные фенотипы, в частности, дисфункциональный диастолический (ДД) сопряжены с латентными нарушениями кровообращения, которые подобны таковым у молодых пациентов с впервые выявленной АГ до начала антигипертензивной терапии, что позволяет рассматривать людей с данным фенотипом как категорию, нуждающуюся в медицинском наблюдении (дообследовании и немедикаментозном оздоровлении);

- установлено, что пациенты с АГ и фенотипом ДД по сравнению с фенотипом гармоническим значимо реже достигают целевого уровня АД, независимо от использованных групп антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) и их количества; имеют значимо худшее качество жизни, особенно по физической составляющей здоровья, которое еще более снижается при интенсификации фармакотерапии, и поэтому нуждаются в коррекции физической и психической составляющих здоровья, а также назначении адъювантных ЛС;

- показано дифференцированное (в зависимости от гемодинамического фенотипа) влияние основных групп антигипертензивных лекарственных средств на вероятность достижения целевого АД и уровень качества жизни пациентов, что позволяет индивидуализировать выбор фармакотерапии и проводить ее коррекцию с помощью влияния на КЖ;

- определен минимальный приемлемый общий уровень КЖ и разработана модель расчета вероятности низкого качества жизни пациента при достигнутом целевом АД по 5 простым клинико-демографическим признакам, позволяющая без использования опросников определять круг пациентов, нуждающихся в направлении на консультацию к соответствующим специалистам для коррекции КЖ физическими и психотерапевтическими методами;

- предложена комплексная оценка эффективности длительного амбулаторного лечения пациентов с АГ как достижение целевого АД при общем уровне качества жизни не менее 60 баллов (по опроснику RAND-36);

- разработана диагностическая номограмма на основе совместного учета обоих регрессионных коэффициентов для определения 10 гемодинамических классов – расширенной характеристики фенотипов, – позволяющая предполагать скрытые формы АГ, высокий риск острой гипотензии, а также прогнозировать наиболее высокую гемодинамическую эффективность СРАР-терапии у пациентов с обструктивным апноэ сна, относящихся к гемодинамическому классу НЗ (гипертензивный гармонический);

- установлены факторы, влияющие на точность определения гемодинамического фенотипа (количество измерений АД с учетом его вариабельности, оптимальный интервал наблюдения, возможность использования тонометров с разными способами определения АД на плече и на запястье), а также определены условия изменения фенотипа: для изменения гемодинамического класса необходимо только влияние на уровень АД, для трансформации фенотипа – изменение регуляторных взаимодействий в организме.

Новизна полученных результатов подтверждается 5 патентами Республики Беларусь и 3 опубликованными заявками на патент, определяющими приоритет Республики Беларусь в данной области исследований. Следует также отметить, что проверка корректности использования заимствованных материалов в диссертационном исследовании с помощью программы «Антиплагиат» в БГМУ при предварительной

экспертизе работы и при тестировании в Национальной библиотеке Беларуси показала высокий уровень ее уникальности (с учетом цитирований и самоцитирований) – 94,95 % и 95,27 % соответственно.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Дизайн исследования отвечает поставленным цели и задачам. В теоретической части работы исследовалось АД как гемодинамическая система и связи между его параметрами, исходя из базовых законов физиологии кровообращения и основополагающих понятий теории функциональных систем; в клинической части участвовали пациенты разного пола, возраста, состояния здоровья, из которых формировались разные группы наблюдения, согласно задачам каждого этапа. При этом использовались разные научные методы: исторический (обзор литературы), социологический (опросник качества жизни RAND-36), эпидемиологический (распространенность и распределение фенотипов в группах наблюдения), статистический (статистические характеристики показателей, сравнительный анализ, расчет относительного риска), клинический (сбор анамнеза, физикальное обследование пациентов, инструментальные исследования). Использованы также разные виды исследований относительно времени сбора данных и формирования выборок: наблюдательное одномоментное, проспективное, исследование серий случаев, случай-контроль.

Для определения гемодинамического фенотипа методом КАСПАД использованы индивидуальные ряды величин АД, полученные как при амбулаторном мониторинге (АМАД – домашние измерения пациентами или медицинским персоналом), так и при аппаратном СМАД. Регрессия для КАСПАД по индивидуальным рядам АД проводилась в зависимости от задач двумя способами: оригинальным – с предварительной стратификацией величин АД на уровни ПД, – и путем простой регрессии. Проведено также сравнение этих путей, показавшее их сопоставимость для определения фенотипа, что расширяет возможности использования данного метода в медицинской практике. Объем клинических исследований определялся задачами каждого этапа.

Использованные в работе методы статистического анализа позволяют объективно оценить полученные результаты и их достоверность. Статистическая значимость различий сравниваемых признаков и групп

представлены в работе корректно, с указанием значений использованного статистического критерия.

Применение в диссертационной работе математических методов для теоретического анализа динамических рядов АД (статистические характеристики ряда, его математические преобразования, тестирование суррогатных рядов) и алгоритмов *Data mining* отвечает современным уровням научно-технического прогресса и развития компьютерных технологий в медицине, а также возможностям их применения в широкой клинической практике.

Работа содержит много иллюстративного материала – рисунков, таблиц, а также книгу приложений с дополнительными таблицами, вспомогательными материалами и клиническими примерами, что подтверждает обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования

На основании результатов диссертационного исследования разработаны практические рекомендации по использованию гемодинамического фенотипа в индивидуализации подходов к амбулаторному лечению пациентов с эссенциальной АГ и ее медицинской профилактике, представленные в инструкции по применению «Метод определения гемодинамического фенотипа», № 171-1218, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 14.12.2018.

Определение гемодинамического фенотипа показано:

- для диагностики скрытых форм АГ и индивидуализированного выбора лечения на основе прогнозируемой его эффективности с учетом фенотипа и КЖ, а также для контроля эффективности лечения;
- для проведения скрининговых обследований с целью выявления нарушений системы кровообращения, в т.ч. клинически латентных, в медицине профилактической, спортивной и в отношении других профессиональных видов деятельности, предъявляющих особые требования к здоровью;
- для дальнейшей диагностики заболеваний при наличии аномальных показателей АД и других симптомов и признаков, относящихся к системе кровообращения.

Применение полученных результатов в условиях первичной медицинской помощи позволит снизить число осложненных форм АГ за счет

выявления доклинических нарушений кровообращения и первичной профилактики, а также более эффективного индивидуализированного лечения пациентов с учетом гемодинамического фенотипа. В диссертации представлены разработанные практические рекомендации по медицинскому наблюдению нормотензивных лиц с дисфункциональными фенотипами и «гипертензивными» гемодинамическими классами, а также дифференцированные индивидуальные подходы к амбулаторному ведению пациентов с верифицированной АГ с учетом гемодинамического фенотипа.

Результаты исследований внедрены в практику УЗ г. Минска и г. Гродно (13 актов внедрения), в учебный процесс и в научную деятельность БГМУ, реализованы в отечественных приборах КАРДИАН МД и КАРДИАН СДМ, повсеместно используемых в организациях здравоохранения Республики Беларусь. Получена инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Как отмечено выше, соискателем выявлены ранее неизвестные закономерности гемодинамики как процесса продвижения крови, имеющие фундаментальное научное значение, поэтому разработанный способ определения гемодинамического фенотипа по КАСПАД может использоваться в дальнейших фундаментальных научных исследованиях, например, изучение патогенеза АГ и развития сердечно-сосудистого континуума, определение индивидуальных нормативов параметров кровообращения с учетом предложенных критериев «идеальной нормы» гемодинамики, исследование гомеостаза и адаптации организма и других.

Полученные результаты имеют также потенциал в научно-практическом развитии других областей медицины и фармакологии – разработка новых способов функциональной диагностики кровообращения и расширение возможностей существующих методов, при которых измеряется АД; разработка лекарственных средств для лечения АГ с учетом влияния на гемодинамический фенотип и КЖ; определение прогностических возможностей гемодинамических фенотипов относительно их связи с прогрессированием поражения органов-мишеней, с сахарным диабетом и другими заболеваниями и т. д.

Отдельно следует подчеркнуть значимость полученных результатов для развития технологий телемедицины и самостоятельного мониторинга биомедицинской информации с помощью различных носимых устройств («умные» часы, браслеты и других). В частности, определение

гемодинамического фенотипа в устройствах с функцией измерения АД, что отвечает потребностям в таких приборах в условиях современного уровня научно-технического развития.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты, полученные соискателем на протяжении диссертационного исследования, продолжавшегося более 25 лет, регулярно публиковались в рецензируемых изданиях в виде статей и тезисов, докладывались на научных форумах международного и республиканского уровня, что отражено в списке публикаций автора. По теме диссертационного исследования опубликовано 127 печатных работ: 36 статей в изданиях, соответствующих п. 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (в том числе за рубежом) объемом 29,7 авторских листа (а. л.); 65 работ в сборниках и иных рецензируемых изданиях (13,6 а. л.); 20 тезисов (1,64 а. л.); 1 инструкция по применению; 5 патентов на изобретения.

Основные результаты доложены соискателем на крупных научных форумах: конгрессы в Осло (2010), Афинах (2014), Москве (2011, 2022), Минске (2011), Сопоте (2014), Баку (2021); I, II, V Европейские форумы по АГ в Гданьске-Гдыне (2015, 2016, 2019); международные научно-практические конференции в Витебске (2002, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013, 2015–2019), Минске (2010, 2012, 2015, 2018), Гродно (2010), Смоленске (2016, 2018), Киеве (2017), Харькове (2018); международные форумы кардиологов и терапевтов в Москве (2016–2019, 2021); съезды с международным участием в Минске (2005, 2006, 2016), Нижнем Новгороде (2023), Гродно (2023).

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации (представление ее содержания в главах, заключении, рекомендациях по практическому применению), автореферата и книги приложений соответствует требованиям ВАК, действовавшим на момент прохождения предварительной экспертизы (28.06.2023).

Соответствие научной квалификации соискателя степени доктора медицинских наук

Диссертация Хурса Раисы Валентиновны «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки, является завершенной самостоятельной квалификационной работой, выполнение которой требует высокой научной квалификации. Совокупность полученных принципиально

новых результатов является крупным достижением в области кардиологии. Соискателем внесен значительный вклад в решение важной научно-практической задачи, направленной на оптимизацию медицинской помощи пациентам с АГ, а именно, разработано новое научное направление функциональной диагностики в кардиологии с определением гемодинамического фенотипа и даны рекомендации по его практическому применению в индивидуализации лечения пациентов с АГ и ее медицинской профилактике.

Соискатель являлась научным руководителем и одновременно ответственным исполнителем 7 тем завершенных научно-исследовательских работ, в рамках которых проводилось диссертационное исследование, а также научным руководителем кандидатской диссертации по специальности кардиология, успешно защищенной в 2014 г.

Диссертация «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» содержит новые научно обоснованные результаты, вносит значительный вклад в практическое здравоохранение, обеспечивает приоритет Республики Беларусь в соответствующей отрасли науки и соответствует требованиям пунктов 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 02.06.2022 №190), а ее автор – Хурса Раиса Валентиновна – заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук.

Научные результаты, за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология может быть присвоена Хурсе Раисе Валентиновне за совокупность полученных научных результатов, включающих:

- разработку не имеющей отечественных и зарубежных аналогов научной концепции КАСПАД при регрессионном моделировании индивидуальных рядов величин АД, в которой обоснованы системообразующая роль пульсового давления, биофизическое значение регрессионных коэффициентов и классификация фенотипов согласно граничным значениям углового регрессионного коэффициента, ставшая основой оригинального направления функциональной диагностики в

кардиологии с определением гемодинамического фенотипа, учет которого позволяет индивидуализировать медицинскую помощь пациентам с АГ;

- выявление ранее неизвестных закономерностей гемодинамики как процесса продвижения крови, а именно, установление оптимального соотношения сердечной и периферической его составляющих – диапазон значений углового регрессионного коэффициента 0,57–0,67 с соответствующей ему величиной коэффициента-пересечения, эквивалентной среднему гемодинамическому давлению;

- доказательство существенной нелинейности рядов АД и наличие сильной прямой корреляции между систолическим и диастолическим давлениями у пациентов с дисфункциональными фенотипами, что принципиально отличает их кровообращение от фенотипа гармонического, где нелинейность несущественна и корреляция между САД и ДАД слабая;

- доказательство связи дисфункциональных фенотипов у нормотензивных молодых людей с латентными нарушениями кровообращения, которые подобны таковым у молодых пациентов с впервые выявленной АГ до начала антигипертензивной терапии, что позволяет рассматривать таких людей как категорию, нуждающуюся в медицинском наблюдении и профилактике;

- доказательство устойчивости гемодинамических фенотипов и возможность их изменения под влиянием образа жизни (в т. ч. физической активности) и при лечении АГ, что позволяет использовать фенотип и его параметры в медицинском наблюдении и контроле терапевтической эффективности, а также определение оптимальных для данной цели интервалов наблюдения;

- доказательство влияния гемодинамических фенотипов на вероятность достижения целевого уровня АД и на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией при продолжительном лечении, а именно, пациенты с дисфункциональным диастолическим фенотипом отличаются низкой вероятностью достижения целевого АД, независимо от фармакологической группы используемых лекарственных средств и их количества, а также худшим качеством жизни, чем с фенотипом гармоническим, которое еще более снижается при интенсификации фармакотерапии по физическому и психическому компонентам;

- обоснование нижней границы приемлемого общего уровня качества жизни, разработку модели расчета вероятности низкого качества жизни

пациента с АГ при достигнутом целевом АД по клинико-демографическим признакам без использования опросника и обоснование предложения оценивать эффективность длительного амбулаторного лечения пациентов с АГ комплексно – как достижение целевого уровня АД при общем уровне КЖ не менее 60 баллов по RAND-36;

- доказательство различного влияния рекомендованных фармакологических групп антигипертензивных лекарственных средств на комплексную эффективность лечения АГ в зависимости от гемодинамического фенотипа пациента;

- разработку диагностической номограммы на основе совокупного учета обоих регрессионных коэффициентов для определения расширенной характеристики фенотипов – гемодинамических классов, позволяющей дифференцировать гипо- нормо- и гипертензивную гемодинамику, выявлять скрытые формы артериальной гипертензии, высокий риск острой гипотензии;

- научное обоснование условий практического применения КАСПАД для определения гемодинамического фенотипа (количество необходимых величин АД с учетом его вариабельности, оптимальный интервал наблюдения и др.), в том числе при измерениях АД разными регистраторами, включая запястные, а также доказательство условий трансформации гемодинамических фенотипов и классов;

- участие в создании и апробации опции КАСПАД в отечественных приборах сердечно-сосудистого мониторинга КАРДИАН МД и КАРДИАН СДМ.

Замечания, возникшие при прочтении диссертационных материалов

Принципиальных замечаний нет. При прочтении приложений к диссертационному исследованию присутствуют сокращения не учтенные в основном списке условных обозначений.

Согласен на размещение данного отзыва на сайте ГрГМУ в глобальной интернет-сети

Официальный оппонент:

Д.м.н, профессор, член-корреспондент

Национальной академии наук

Беларуси, главный научный сотрудник
государственного научного учреждения
«Институт физиологии Национальной
академии наук Беларуси»



Губкин Сергей
Владимирович

Адрес организации, телефон, e-mail: г. Минск, ул. Академическая 28.
Goubkin@yandex.ru

« 31 » марта 2025

