

ОТЗЫВ

официального оппонента
на диссертацию 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

Соответствие диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Диссертация «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» по названию, заявленной цели, задачам, положениям, выносимым на защиту и заключению с рекомендациями по практическому применению полностью соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки по п.п. III.1, III.13, IV-V.1, IV-V.4 паспорта специальности науки, утвержденного ВАК Республики Беларусь.

Актуальность темы диссертации

Артериальная гипертензия является важнейшим и наиболее распространённым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к развитию инсультов и инфарктов, что приводит к инвалидизации пациентов, так и к увеличению социально-экономического бремени со стороны государства. Несмотря на большие достижения в понимании, диагностике и лечения АГ большинство пациентов не своевременно и не в полном объеме получают необходимое лечение. Кроме того, одной из причин недостижения целевых цифр артериального давления, основного показателя эффективности лечения, низкая приверженность пациентов к лечению.

АГ ухудшает физическое и психологическое состояние пациентов, негативно влияя на качество их жизни, которое является не только индикатором эффективности медицинской помощи, но и самостоятельной целью лечения. Важным путем к контролю заболевания является повышение приверженности пациента лечению через образование и самоконтроль давления, а также индивидуальный подход.

Оптимальный выбор лечения требует учета биомаркеров – индивидуальных особенностей пациента. При гипертензии такими маркерами могут быть фенотипические гемодинамические характеристики. Необходимы новые маркеры на основе экономически оправданных методов выявления скрытых нарушений и прогнозирования эффективности терапии с учетом влияния на качество жизни.

Направлением решения может стать нахождение новых фенотипических характеристик гемодинамики с помощью современных

методов анализа и моделирования. Обнаружение фенотипических маркеров поможет индивидуализировать подходы к лечению и профилактике, компенсировать проблемы определения показателей давления и развивать телемедицину.

Учитывая все изложенное, выбранная автором тема диссертационной работы представляется чрезвычайно актуальной с научной и практической точек зрения.

Степень новизны полученных результатов и научных положений, выносимых на защиту

Сопоставительный анализ научных результатов исследования с ранее известными данными показал оригинальность исследования.

Автор впервые разработал концепцию фенотипов артериальной гипертензии, основанных на принципах гидродинамики и обосновал целесообразность их использования в клинической практике. Автором описаны 5 гемодинамических фенотипов и их критерии диагностики, которые были имплементированы в работу приборов для мониторингирования сердечно-сосудистой системы КАРДИАН-МД и КАРДИАН-СДМ.

Проведенная работа внесла неоценимый вклад в развитие фундаментальной науке, в плане понимания работы сердечно-сосудистой системы. Автором открыта неизвестная ранее закономерность, представляющая «идеальную норму» гемодинамики – оптимальное соотношение сердечной и периферической составляющих процесса продвижения крови, а именно, диапазон значений углового регрессионного коэффициента, отвечающий пропорции «золотого сечения», с соответствующей ему величиной коэффициента-пересечения, эквивалентной среднему гемодинамическому давлению).

Было показано, что гемодинамические фенотипы могут предопределять эффективность назначаемой гипотензивной терапии. В тоже время было показано, что гемодинамические фенотипы и их параметры могут видоизменяться при модификации образа жизни (в частности, физической активности) и на фоне гипотензивной терапии, что позволяет использовать их в медицинском наблюдении и контроле терапевтической эффективности, а также определены оптимальные для мониторинга интервалы времени.

Результаты исследований автора представляют собой значительное достижение в области медицины, особенно в кардиологии, и имеют важное значение для практикующих кардиологов и терапевтов, обеспечивая раннюю диагностику и своевременное полноценное лечение артериальной гипертензии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Кроме того, новизна

исследования состоит в углубление и расширение фундаментальных знаний в области гемодинамики сердечно-сосудистой системы.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Следует подчеркнуть высокую степень достоверности научных положений вследствие правильно спланированного и четко выполненного исследования. Дизайн и этапы исследования спланированы адекватно поставленным цели и задачам, отвечают современным требованиям к научным работам. Обоснованность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы подтверждается достаточным объемом собранного материала, высоким уровнем статистического анализа и не вызывает сомнений. В ходе выполнения работы были обследованы более 2000 пациентов. Для оценки состояния стенки артерий пациентам были выполнены самые современные исследования, позволившие определить гемодинамические фенотипы АГ.

Работа Хурса Р.В. состоит из 6 этапов:

Этап 0 – разработка в теории концепции КАСПАД, классификации гемодинамических фенотипов и ее клиническая проверка

Этап 1 – определение клинического значения дисфункциональных гемодинамических фенотипов у молодых людей с нормотензией и АГ.

Этап 2 – оценка клинического значения гемодинамических фенотипов у амбулаторных пациентов с АГ при длительной (≥ 3 лет) АГТ и анализ их КЖ.

Этап 3 – определение клинико-физиологического значения регрессионного коэффициента Q и линейности рядов АД в зависимости от гемодинамического фенотипа.

Этап 4 – разработка расширенной классификации гемодинамических фенотипов с учетом обоих регрессионных коэффициентов совокупно и оценка ее клинических возможностей.

Этап 5 – исследование факторов, влияющих на точность определения гемодинамического фенотипа и на его изменение.

Примененные статистические методы соответствуют поставленным задачам. Статистическая обработка данных была проведена с использованием

пакета статистических программ Statistica 6.0 и Statistica 10.0.

Результаты исследования проанализированы автором в полном объеме и соответствуют критериям доказательной медицины. Обширный материал, адекватные методы статистического анализа позволили автору грамотно сформулировать выводы и дать практические рекомендации, в полной мере соответствующие целям и задачам.

Научная работа выполнена на высоком методическом уровне. Заключение и положения, выносимые на защиту диссертации, соответствуют содержанию работы. Достоверность положений и результатов не вызывает сомнений.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования

Полученные результаты имеют важное значение для практики здравоохранения, прежде всего, в первичной медицинской помощи. Они могут использоваться:

- для индивидуализированного выбора терапии с учетом прогнозируемой его эффективности согласно фенотипу, а также качества жизни пациента;
- для диагностики скрытых форм АГ;
- для проведения скрининговых обследований с целью выявления нарушений системы кровообращения, в т.ч. клинически латентных, в медицине профилактической, спортивной, военной и в отношении других профессиональных видов деятельности, предъявляющих особые требования к здоровью;
- в комплексе диагностических мероприятий при наличии аномальных показателей АД и других симптомов и признаков, относящихся к системе кровообращения.

В диссертации представлены практические рекомендации в отдельных таблицах по наблюдению нормотензивных лиц, выделяющие категорию нуждающихся в дообследовании с целью исключения АГ и в медицинской профилактике, а также дифференцированные подходы к индивидуализации амбулаторной лечебной тактики у пациентов с АГ с учетом гемодинамического фенотипа по КАСПАД.

Разработанный способ определения гемодинамического фенотипа методом КАСПАД актуален и в фундаментальных научных исследованиях: для изучения патогенетических механизмов развития АГ и сердечно-сосудистого континуума, исследования гомеостаза и адаптации организма, определения индивидуальных нормативов параметров кровообращения с учетом предложенных критериев «идеальной нормы» гемодинамики и других. Он также может быть полезен для научно-практического развития других областей медицины и фармакологии: разработка новых и расширение возможностей существующих способов функциональной диагностики кровообращения, при которых измеряется АД; разработка лекарственных средств для лечения АГ с учетом влияния на гемодинамический фенотип и КЖ; и прочих, что отмечено в диссертации отдельно, в разделе 9.5.

Результаты диссертационного исследования имеют большую значимость для разработки современных индивидуальных носимых приборов с измерением АД и определением гемодинамического фенотипа, что отвечает современным

потребностям в таких приборах в условиях развития телемедицинских технологий.

Результаты исследований подкреплены инструкцией по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, внедрены в практику здравоохранения в г. Минска и г. Гродно (13 актов внедрения), в учебный процесс и в научную деятельность БГМУ, а также имплементированы как дополнительная опция анализа «КАСПАД» в приборах КАРДИАН МД и КАРДИАН СДМ, разработанных при участии соискателя и повсеместно используемых в организациях здравоохранения Республики Беларусь.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования, проводившегося на протяжении длительного времени, опубликовано 127 печатных работ, в т.ч. 36 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Беларуси, общим объемом 29,7 авторских листа (а. л.), из них 35 – в журналах (10 – за рубежом); 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 (50 докладов): 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); Нижнем Новгороде (2023); съезды с международным участием в Минске (2005, 2006, 2016), Гродно (2023). Сделано 11 докладов на научных сессиях УО БГМУ и городских конференциях в Минске (2011, 2013, 2014, 2016–2020).

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК, действовавшим на момент прохождения предварительной экспертизы (28.06.2023). Диссертация содержит все необходимые разделы с заключением и практическими рекомендациями по практическому применению, а также книгу приложений.

Принципиальных замечаний к работе нет.

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, отражающей высокую научную квалификацию соискателя. Диссертация вносит значительный вклад в решение важной научно-практической задачи, направленной на улучшение медицинской помощи пациентам с АГ: 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. Совокупность полученных результатов является крупным достижением в области кардиологии.

Следует отметить, что соискатель была научным руководителем 7 завершенных научно-исследовательских проектов, в рамках которых проводилось диссертационное исследование, а также научным руководителем защищенной кандидатской диссертации по кардиологии.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения 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 присуждена Хурса Раисе Валентиновне за совокупность научных результатов, включающих:

- разработку не имеющей отечественных и зарубежных аналогов научной концепции КАСПАД как основы направления функциональной диагностики в кардиологии с определением гемодинамического фенотипа путем регрессионного моделирования индивидуальных рядов величин АД пациента, учет которого позволяет индивидуализировать медицинскую помощь пациентам с АГ, в которой обоснованы роль пульсового давления в гемодинамике как системообразующего фактора, биофизическое значение обоих регрессионных коэффициентов, граничные значения углового регрессионного коэффициента, разделяющие фенотипы, т.е. создана классификация фенотипов;

- выявление ранее неизвестных закономерностей гемодинамики – оптимального соотношения сердечной и периферической составляющих

процесса продвижения крови, а именно, диапазон значений углового регрессионного коэффициента 0,57–0,67 с соответствующей ему величиной коэффициента-пересечения, эквивалентной среднему гемодинамическому давлению, а также доказательство существенной нелинейности рядов АД с сильной линейной корреляцией между САД и ДАД у пациентов с дисфункциональными фенотипами, что принципиально отличает их от фенотипа гармонического;

- доказательство сопряженности дисфункциональных фенотипов у нормотензивных молодых людей с латентными нарушениями кровообращения, подобными 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 стабильности гемодинамических фенотипов с возможностью их изменения под влиянием образа жизни и лечения АГ, что позволяет использовать фенотип и его параметры в медицинском наблюдении и контроле терапевтической эффективности, а также определение оптимальных для этой цели интервалов наблюдения;

- доказательство дифференцированного влияния гемодинамических фенотипов на вероятность достижения целевого уровня АД и качество жизни пациентов с АГ при продолжительном лечении, что следует учитывать при выборе лечебной тактики;

- разработку модели расчета вероятности низкого качества жизни пациента с АГ при достигнутом целевом АД по клинико-демографическим признакам, а также обоснование предложения оценивать эффективность длительного амбулаторного лечения пациентов с АГ комплексно: достижение целевого уровня АД при общем уровне КЖ не менее 60 баллов по RAND-36;

- установление дифференцированного влияния разных фармакологических групп рекомендованных антигипертензивных лекарственных средств на комплексную эффективность лечения АГ в зависимости от гемодинамического фенотипа, что требует учета при выборе фармакотерапии;

- создание путем совместного учета обоих регрессионных коэффициентов диагностической номограммы для определения гемодинамических классов – расширенной характеристики фенотипов, позволяющей выявлять скрытые формы артериальной гипертензии и высокий риск острой гипотензии;

- определение условий практического применения КАСПАД для определения гемодинамического фенотипа, в т.ч. при измерениях АД разными регистраторами, а также условий изменения фенотипов, что важно для коррекции лечения;

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

Замечания, возникшие при прочтении диссертационных материалов
Замечаний, касающихся сущности диссертационной работы, не имеется.

При анализе представленной работы возникли вопросы, которые отражают интерес к работе:

1. Какие причины по мнению автора могут объяснить более низкую эффективность гипотензивной терапии у пациентов с ДД-фенотипом по сравнению с пациентами с другими фенотипами?
2. Какие дальнейшие направления развития изучения вопроса ставит перед собой автор?

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

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,

заместитель директора по научной работе обособленного структурного подразделения - Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)



Котовская Юлия Викторовна



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет))

Адрес организации: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр.6

Официальный сайт организации <https://rsmu.ru/>

Адрес электронной почты организации: rsmu@rsmu.ru

Телефон организации: +7 (495) 434-14-22