

Отзыв официального оппонента на диссертационную работу
Хурсы Раисы Валентиновны
«Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в
индивидуализации медицинской помощи», представленную к защите на
соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.05 – кардиология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым
она представлена к защите

Диссертация «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» по цели, задачам, методам исследования и положениям, выносимым на защиту, соответствует специальности 14.01.05 – кардиология и отрасли 14.00.00 – «Медицинские науки».

Актуальность темы диссертации

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространённым заболеванием, приводящим высокий вклад в общую смертность и инвалидизацию населения всего земного шара. В Республике Беларусь также отмечена высокая заболеваемость данной патологии. В трудоспособном населении данная цифра приближается к 50%. Оценка наличия артериального давления (АД), поражения органов-мишеней, клинически-ассоциированных заболеваний является направлением своевременного установления диагноза и стабилизации АД посредством широкого выбора лекарственной терапии. Эффективность такой терапии зависит от многих причин, одновременной работы практического врача и высокой приверженности пациента к проводимой терапии, совместной оценке рисков осложнений, достижению целевых цифр АД, значимо снижающих частоту неблагоприятных событий.

Оценка имеющихся факторов риска, полное дообследование пациента, предполагает получение всей необходимой информации, необходимой для адекватной лекарственной терапии, закреплённой в протоколах диагностики и лечения АГ в Республике Беларусь.

Однако, в силу различных причин, в том числе ввиду низкой приверженности пациентов к терапии, достижение целевых показателей АД ниже 140/90 мм рт.ст., остается важной задачей для практической медицины и последующих научных изысканий.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует об актуальности темы диссертационной работы, посвященной индивидуализации оказания медицинской помощи пациентам с АГ.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

В настоящем диссертационном исследовании представлен целый ряд положений, противоречащих основополагающим принципам физиологии системы кровообращения и современным представлениям по диагностике и лечению пациентов с АГ.

Автор теоретически, без использования методов доказательной медицины, рандомизации, учета поло-возрастных характеристик (приведены несколько цифр, достоверность по удельному весу которых вызывает сомнение – цитата *«соотношение мужчин/женщин в группах составило 56/70 (1 группа = здоровые) и 24/25 (2 группа = с АГ) человек соответственно, возраст – 22 [21–24] и 30 [26–38] лет соответственно», отягощенная наследственность по ССЗ 38,9% (группа 1) и 79,6% (группа 2), таблица 2.2.» без попытки статистически сравнить исходные данные*), другие данные либо игнорируются, либо не представлены), возраста, веса, тренированности (от студента до мастера спорта), без использования проспективных исследований даже на такой выборке автор делит всех участников методом линейной регрессии (с использованием двух зависимых переменных) в линейные ряды гемодинамических фенотипов. В дальнейшем эти данные становятся основными, и изучаются не имеющиеся изменения у пациентов с АГ, использующих различные лекарственные средства, в новых сравнительных, пусть даже не рандомизированных исследованиях, с оценкой этих изменений при достижении/не достижении целевых цифр АД, а теоретические виды гемодинамических фенотипов, которые искусственно накладываются на новые популяции. Это ведет к получению большого числа математических данных, ведущих к каким-то ошибочным выводам.

Разработанная автором концепция КАСПАД, в основе которой лежит *«линейная зависимость систолического артериального давления (САД) от пульсового давления (ПД)»* декларируется как фундамент метода определения гемодинамического фенотипа» (стр. 16), исходя из теоретических соображений, не соответствует принципиальным основам физиологии кровообращения. Кроме того, системное пульсовое давление (ПД) напрямую не может определять систолическое АД ввиду прямой зависимости от ударного объема левого желудочка и обратно пропорционально растяжимости аорты и магистральных артерий. Это делает разработку концепции гемодинамических фенотипов сомнительной, а с учетом организации проведенного диссертантом сравнительного исследования на разнородной выборке, без представления необходимых исходных данных в

диссертационном исследовании, детальных характеристик исследуемых лиц, невозможной.

Для получения «модели» регрессионного уравнения необходимо определить зависимую переменную (ПД) и влияние на нее независимых переменных (пол, возраст, уровень АД, наличие факторов риска, коморбидной патологии, генетической предрасположенности, лекарственных средств и т.д.) на одной популяции, но никак не САД, являющееся также зависимой переменной, а параметр Q не может являться аналогом и быть эквивалентным среднему АД. Таким образом, САД не может рассматриваться в качестве независимой переменной в разработанных моделях определения «гемодинамического фенотипа» (стр. 66-73). В такой ситуации теряется информативность всего исследования.

Таким образом, решение поставленных задач 1-7 становится неактуальным.

Основным объектом исследования заявлены здоровые люди (стр. 15), дополнительными объектами – лица «разного пола, возраста и состояния здоровья» (стр.15), однако сформированные в результате гемодинамические фенотипы экстраполируют изменения у болеющих лиц на фенотип здоровых, несмотря, что это разные популяции.

Прослеживается принцип диссертационного исследования (пульсовое давление, зарегистрированное в молодом возрасте, преимущественно у молодых девушек) определяет гемодинамический фенотип и вместе со средним АД влияет на всю оставшуюся жизнь пациента? Поэтому, диссертант пренебрегает любыми методами доказательной медицины, возможностями рандомизации, продольными проспективными исследованиями для оценки возникающих изменений сосудистых параметров в течение определенного периода жизни человека. Вместо этого, декларируется неизменный гемодинамический фенотип и отвергается атерогенез, поражение органов-мишеней, стенозы артерий, значимо меняющие гемодинамику, вредные привычки, наличие заболеваний (инсульт, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, синдром ночного апноэ сна (требующий отдельного изучения), прием препаратов, меняющих среднее и пульсовое давление у лиц, которым в норме фенотип не определялся. Возможно ли оценивать такие выводы?

В диссертационной работе содержится «фундаментальный раздел» без физиологического и нейрогуморального, на которое указывает автор (стр. 16), обоснования разработанных «новых гемодинамических фенотипов», разработка принципиально новых характеристик кровообращения,

вызывающих сомнения, учитывая построение диссертационного исследования. Большое количество разнородных выборок от эссенциальной АГ до АГ с доброкачественной гипертрофией предстательной железы, ИБС, инфарктом миокарда, стенозом коронарных и периферических артерий, ОНМК (значим меняющих всю гемодинамику), менопаузы с использованием витамина Д, архивных материалов с данными СМАД и гипотонией, без учета состояния пациента, гемодинамической поддержки, лекарственных средств на необоснованно объединенной достоверно отличающейся выборке пациентов стало не пользой, а бременем диссертации.

Таким образом, полученная новизна в исследовании вызывает сомнения (*возможна статистическая ошибка 1 типа при формировании исследования*), положения на защиту в такой ситуации лишены смысла, не глядя на большой объем расчетных материалов. Удивляют выводы об снижении качества жизни пациентов при использовании 2-х и более лекарственных препаратов в зависимости от представленного «гемодинамического фенотипа». Анализ оценки эффективности терапии невозможен из-за подхода «вечный индивидуальный гемодинамический фенотип как отпечаток пальца» и его влияние на лечение АГ, а не оценка эффективности лечения АГ с сопоставлением к гемодинамическому фенотипу. Данная диссертационная работа с учетом изложенных замечаний не дает никаких практических рекомендаций, способствующих повышению эффективности терапии пациентов с АГ, что значимо снижает ее научное значение. Более того, предложенные практические шаги «забирают» время на принятие реального решения, уводят в сторону от доказательной медицины, идут в разрез с современными протоколами диагностики и лечения АГ в европейской, российской, белорусской ассоциаций кардиологов с целью предотвращения неблагоприятных исходов.

**Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость
результатов диссертации с указанием рекомендаций по их
использованию**

В диссертации оценены результаты исследований не в «чистой» популяции с АГ, а в исследование включены пациентов с (цитата «с верифицированной первичной АГ, в том числе часть из них – с наиболее распространенной коморбидностью (ИБС, СД-2, инфаркт мозга или миокарда анамнестически)»), что не соответствует наименованию диссертационной работы.

Автором представлен сложный для восприятия дизайн исследования с отсутствием соответствующих методологий к его выполнению.

В диссертации, с позиции достоверности полученных результатов, нет возможности оценить полученные гемодинамические фенотипы разработанных моделей линейной регрессии в тестовых выборках с указанием показателей их статистической значимости.

Большое количество исследуемых групп, не сопоставимых по основным параметрам как в одной группе, так и между группами, делают полученные результаты не достаточно обоснованными, а методологическую основу диссертации – недостаточной и некорректной.

Использование (цитата «архивных данных из свободных источников», не приведенных в диссертации, получение результатов исследования без учета диагноза, возраста, пола, нахождения в отделении реанимации, фиксирования эпизодов гипотонии, без учета используемых лекарств, в том числе поддерживающих гемодинамику, исходов и разработка предсказывающих уравнений развития гипотонического события на основании гемодинамических фенотипов, разработанных на здоровых девушках 22 летнего возраста, игнорируя все вышеперечисленное, как минимум требует переоценки всей методологии работы, так как ошибка в поставленных задачах «вытекает» оттуда и делает все исследование бессмысленным.

В работе отсутствует анализ факторов риска у пациентов, поражения органов-мишеней, их динамики на фоне лекарственной терапии, оценка исходов. Даже с позиции гемодинамических фенотипов заявленная оптимизация медицинской помощи не соответствует протоколам Республики Беларусь, мировым научным данным, неэффективна с позиции доказательной медицины (цитата «Для пациентов с АГ и фенотипом Г наиболее эффективны ЛС из групп ББ, БКК (амлодипин) и тиазидные/тиазидоподобные диуретики (Диур) в монотерапии или комбинациях, стр. 229), возвращает на 20 лет назад. Блокаторы РААС могут быть назначены после заполнения опросника КЖ? Оценка параметров КЖ для выбора лекарственного препарата лишает пациента оптимальной терапии, а, следовательно, вредна. Получается весь смысл работы заключен в конечном принятии «неверного» решения в лечении пациента? Это не позволяет оценить научную, практическую и социальную значимость диссертационной работы, а полученные выводы необходимо считать лишенными научного и клинического смысла.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 149 печатных работ: 36 статей в изданиях, соответствующих п. 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (в том числе 4 за рубежом) объемом 27,4 авторских листа (а. л.); 14 статей в иных рецензируемых журналах (12 за рубежом) объемом 3,6 а. л.; работ в сборниках научных трудов, материалов конференций, тезисов, иных публикаций – 93 (33 за рубежом) общим объемом 14,3 а. л. Получены 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 5 патентов на изобретения в Национальном центре интеллектуальной собственности Республики Беларусь. Результаты диссертационного исследования представлены на международных конференциях; съездах с международным участием, международных научно-практических конференциях, научных сессиях УО БГМУ и городских конференциях в г. Минске.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Хурсы Р.В. оформлена в соответствии с требованиями Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь и инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы, автореферата и публикаций по теме диссертации. Диссертация включает перечень сокращений и условных обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, 8 глав с описанием материалов, методов и результатов собственных исследований, заключение с рекомендациями по практическому использованию полученных результатов, библиографический список (413 источников, из них 226 – на иностранных языках; 149 публикаций автора), а также книгу приложений.

Автореферат соответствует разделам диссертации и отражает ее основное содержание.

Соответствие научной квалификации учёной степени, на которую претендует диссертант

При экспертизе диссертационного исследования возникли следующие принципиальные замечания:

1. В цели работы определена разработка нового функционального направления функциональной диагностики с оптимизацией медицинской помощи пациентам с АГ, что спорно ввиду сложно понятного дизайна, большого количества групп с грубыми нарушениями сопоставления исходных данных с использованием методов доказательной медицины,

полученными сомнительными выводами, противоречащими протоколам диагностики и лечения АГ в Республике Беларусь и мировым протоколам.

2. Автор игнорирует статистическую разницу в исходных данных в группах сравнения, что делает невозможным считать дальнейшие выводы обоснованными. Разница в генетической предрасположенности, представленной в таблице 2.2 в разы отличается, что не мешает автору изобретать «новые гемодинамические фенотипы», но не позволяет такую методологию считать доказательной.

3. В работе не представлены сравнительные данные лечения основными классами антигипертензивных препаратов с указанием сопоставимости средних доз, в том числе в многокомпонентных схемах. Наличие пациентов с ИБС, инсультом, инфарктом миокарда, СОАС, сердечной недостаточностью, в возрасте до 75 лет при отсутствии четких критериев исключения из исследования (цитата стр. 66 *«критериями исключения были наличие серьезной сопутствующей патологии, требующей постоянной фармакотерапии, онкологических заболеваний, наличие острых и обострение хронических заболеваний, хроническая сердечная недостаточность выше 2-го функционального класса (ФК), беременность и патологический климакс у женщин, возраст старше 75 лет, наличие инвалидности по заболеванию»*) не исключает включение в исследование недостаточно обследованных пациентов, в том числе с аритмиями, значимо влияющими на гемодинамику. Каждое из выше представленных заболеваний влияет на САД, ДАД, пульсовое давление индивидуально и должно было быть изучено изолированно. В данном исследовании все пациенты объединены некорректно, так как они оценены с позиции гемодинамических фенотипов здоровых девушек, что лишает смысла полученные выводы.

4. Заявленная диссертантом оптимизация медицинской помощи не может оценена в исследования из-за грубых ошибок в методологии исследования, что повлекло за собой определение поставленных задач и положений, выносимых на защиту. Кроме того, диссертантом декларируется органопротекция при лечении АГ и уменьшение числа осложнений, а в представленной работе эти показатели не изучаются, а практические рекомендации не соответствуют протоколам диагностики и лечения.

На текущий момент существует доказательная база на основании многочисленных рандомизированных клинических исследований, что антигипертензивная терапия позволяет значимо улучшить клиническую симптоматику заболевания и индивидуальный прогноз пациентов, снизить риск инвалидности и смертности, а не получить сомнительные результаты, представленные в исследовании.

Диссертационная работа содержит значительное количество не общепринятых терминов, спорных утверждений и некорректных выражений, например – «больной, стр. 10-11 и т.д.», «ранняя диагностика», «динамическое (беспульсовое) давление крови», «фенотипический характер регуляции кровообращения», «пульсовое давление является переходной функцией нейрогуморальной регуляции кровообращения», «центр тяжести артериального давления».

Вопросы к диссертанту:

1. Почему в Вашем названии диссертации представлена нозология в виде АГ, а в диссертационном исследовании пациенты с АГ и большим количеством коморбидной патологии (ИБС, инсульт, сахарный диабет, возможно аритмии, ХБП, СОАС и т.д.)? Какими методами исследования Вы планировали сравнить полученные результаты: АГ и АГ+ИБС, АГ и АГ+ОНМК, АГ и АГ+СД? Почему в исследовании нет такого сравнения между изучаемыми группами, чтобы исключить методологическую ошибку?
2. Как методологически Вы объединили группы здоровых лиц, с АГ до лечения и принимающих лечение по АГ, различающихся по половозрастным характеристикам, индексу массы тела, генетической предрасположенности и т.д?
3. Перечислите, пожалуйста, принципиально новые характеристики кровообращения, если Вы используете известные параметры – САД, ПД?
4. Как Вы объединили две зависимые переменные в регрессионном анализе САД и ПД? Какая из переменных в Вашем случае независимая? Насколько возможно применение такого метода статистики и возможно ли полученные результаты на здоровой популяции переносить на популяции пациентов с АГ?
5. В Вашем исследовании критерии исключения формальны, а пациенты, включенные в исследование, имели множество заболеваний по отдельности (ИБС, инсульт, инфаркт миокарда, СОАС, сахарный диабет, менопауза, хроническая болезнь почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, «архивные» пациенты. Основное значение в прогнозе пациентов лежит в плоскости достижения целевых значений по многим параметрам: давление, пульс, глюкоза, гемоглобин, функция почек, холестерин ЛПНП и т.д. Почему в Вашем исследовании игнорируются «протокольные» постулаты для выбора лекарственной терапии? Почему гемодинамические фенотипы, явно связанные с вышеуказанными параметрами, не изучены в корреляции с пульсовым давлением в зависимости от возраста, пола, коморбидности, приема лекарственных средств?

6. Непонятна доказательная часть описании угловых коэффициентов α и $\alpha-1$ о «периферическом компоненте», как периферическая мускулатура участвует в продвижении крови?

7. Какова методология и цель проведения исследований у «архивных» пациентов без предоставления важнейших сравнительных характеристик данной группы? На каких параметрах ретроспективно оценен результат предвидения гипотонии? Почему выбран ретроспективный анализ для таких выводов?

8. В чем принцип «фенотипического характера регуляции кровообращения»?

9. Применение 2-х и более антигипертензивных препаратов с фенотипом дисфункциональным диастолическим не увеличивает вероятность достижения целевого АД? Использование 3-4 препаратов не следует назначать для эффективного контроля АД согласно современным клиническим протоколам и рекомендациям? Почему? Почему Вы лишаете пациента шансов на избежание инсульта с дальнейшей потерей КЖ?

10. В национальных и зарубежных протоколах выдержана основная концепция диагностики и лечения АГ: факторы риска – поражение органов мишеней – развитие клинически ассоциированных с АГ заболеваний. Почему Ваше исследование идет в разрез с международными и национальными протоколами, результатами, полученными в ходе проведения многоцентровых рандомизированных исследований?

11. Как Ваши практические результаты диссертации способны повысить эффективность лечения пациентов с АГ? А в Вашем случае – АГ и коморбидными состояниями?

Таким образом, экспертиза диссертационной работы, а именно новизны, представленной доказательности полученных результатов, научных положений, выносимых на защиту, научно-практической значимости не позволила сделать вывод о соответствии требованиям, предъявляемым к докторской диссертации по следующим причинам:

1. отсутствие научно обоснованной гипотезы и постановка некорректной цели исследования, нарушение общепринятой методологии научных исследований;

2. полученных автором результатов, противоречащим основным принципам физиологии сердечно-сосудистой системы;

3. некорректности методических подходов при разработке и оценке моделей линейной регрессии, на основе которых разработаны «новые гемодинамические фенотипы»;

4. не представленной соискателем доказательной базы преимуществ предлагаемых «новых гемодинамических фенотипов» и нового метода функциональной диагностики в кардиологии с отсутствием суррогатных или твердых конечных точек в рамках проспективного исследования для применения в индивидуализации оказания медицинской помощи.

5. Отсутствия клинической эффективности в достижении целевых цифр АД и не имеющих смысла практических результатов по итогам проделанной работы.

Заключение

Диссертационная работа Хурсы Раисы Валентиновны «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» не соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям пп. 20, 21 «Положения ВАК Республики Беларусь о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий», а ее автору не может быть присуждена ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой внутренних болезней №3
с курсом функциональной диагностики
учреждения образования «Гомельский
государственный медицинский университет»

Д.П.Саливончик

08.04.2025г.

Подпись
удостоверен
Инспектор по кадрам