

УТВЕРЖДАЮ
Директор РНПЦ «Кардиология»,
М.И. Бельская
«10» апреля 2025 г.



ОТЗЫВ

оппонирующей организации государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» на диссертационное исследование ХУРСА Раисы Валентиновны «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

В соответствии с приказом директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» № 114 от 19.03.2025, п. 42 главы 5 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), пп. 38, 44, 45 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением ВАК Республики Беларусь от 22.02.2005 № 19 (с изменениями и дополнениями), на основании решения Совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет», об избрании государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» проведено научное собрание членов Ученого совета РНПЦ «Кардиология», сотрудников научных лабораторий и клинических подразделений 10 апреля 2025 года (протокол №) по обсуждению диссертационной работы ХУРСА Раисы Валентиновны «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» специальности 14.01.05 – кардиология. Диссертационная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», научный консультант Ягур Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор 2-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Председатель научного собрания: Курлянская Елена Константиновна, заместитель директора по терапевтической помощи государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», доктор медицинских наук, профессор.

Эксперт по диссертации: Медведева Елена Александровна, врач-кардиолог (заведующий) отдела консультативной работы и профилактической кардиологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», доктор медицинских наук, доцент.

Секретарь научного собрания: Соловей Светлана Павловна, и.о. заместителя директора по научной работе, кандидат медицинских наук, доцент.

Заслушан доклад Р.В. Хурса, содержащий основные результаты исследования.

Выступил эксперт по диссертации Е.А. Медведева, врач-кардиолог (заведующий) отдела консультативной работы и профилактической кардиологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», доктор медицинских наук, доцент, в докладе которой были изложены нижеперечисленные положения.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Диссертационная работа ХУРСА Раисы Валентиновны «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

Научный вклад соискателя в разработку научной проблемы с оценкой его значимости

Целью диссертационного исследования Хурса Р.В. было разработать направление функциональной диагностики с определением гемодинамического фенотипа путем регрессионного моделирования индивидуального ряда величин АД и обосновать его применение в кардиологии для оптимизации медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией.

Соискателем самостоятельно выдвинута научная гипотеза, определена концепция исследования, разработан метод КАСПАД, проведен отбор архивных материалов (вклад – 100%), выполнены инструментальные обследования (вклад – 95%). С научным консультантом обсуждены результаты работы и положения для защиты. Фундаментальная часть работы выполнена автором при консультативной помощи В.М. Чеботарева (с.н.с. БелНИГРИ НАН Беларуси, 1996–2006 гг.), вклад соискателя – 85%. С непосредственным участием соискателя разрабатывались номограммы для определения гемодинамических классов (канд. физ.-мат. наук М.В. Войтикова, ГНУ «Институт физики им.

Б. И. Степанова» НАН Беларуси) и опция КАСПАД для мониторов КАРДИАН МД и КАРДИАН СДМ (В. П. Крупенин, А. А. Елинский, УП «Кардиан»), совокупный личный вклад – 85%. Автором лично выполнен весь объем статистического анализа и систематизация результатов; написаны разделы диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, заключение и практические рекомендации.

По изучаемой проблеме диссертационной работы получены 5 патентов на изобретения Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь.

По материалам исследования Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень доктора медицинских наук

Разработан метод КАСПАД, основанный на оценке номограмм для отдельных интервалов СМАД (день, ночь, сутки), позволяющий определять гемодинамические фенотипы у пациентов с артериальной гипертензией, у здоровых лиц, спортсменов и служащих дополнением к общепринятой оценке фенотипов центральной гемодинамики. Данный метод валидирован (тестирован на функциональность). Номограммы имплементированы в отечественные приборы КАРДИАН МД и КАРДИАН СДМ.

Разработана модель расчета вероятности низкого общего уровня качества жизни при достигнутом целевом АД по клинико-демографическим признакам (без фенотипов) для оценки эффективности антигипертензивной терапии на амбулаторном этапе (достижение целевого АД при общем уровне качества жизни не менее 60 баллов по RAND-36).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени доктора медицинских наук, на которую он претендует

Основные научные положения проведенного исследования имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в открытой печати. 127 печатных работ: 36 статей в научных изданиях, соответствующих п. 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь» объемом 29,7 авторских листа (а. л.), вклад соискателя – 85,2 %, из них 35 – в журналах (10 – за рубежом); 65 работ в сборниках и иных рецензируемых изданиях (13,6 а. л., вклад – 86,9 %); 20 тезисов (1,64 а. л., вклад – 87,8 %); 1 инструкция по применению; 5 патентов на изобретения.

Замечания по диссертационной работе

Утверждение автора о том, что «пульсовое давление (ПД) является системообразующим фактором и переходной функцией нейрогуморальной регуляции кровообращения» не доказано, так как в диссертационной работе не изучались патофизиологические механизмы регуляции АД, а также не изучалась нейрогуморальная регуляция сердечно-сосудистой системы. Нет экспериментальной части, выполнение которой позволило бы доказать или опровергнуть предложенную научную концепцию регуляции АД.

В диссертационной работе использовано значительное количество терминов, не получивших расшифровку в данной работе, «доклиническое нарушение кровообращения», «латентные нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы», «стратифицированное гемодинамическое пространство», «анализ параметрического пространства индивидуальных величин АД как функциональной гемодинамической системы».

Задачи и дизайн исследования не соответствуют поставленной цели в части обоснования применения метода определения гемодинамических фенотипов для оптимизации медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией, что делает невозможным ее достижение.

В научной новизне указано, что концепция КАСПАД разработана с учетом линейной зависимости САД от пульсового давления, что стало фундаментом метода определения гемодинамического фенотипа. Данное утверждение неверно. Пульсовое давление $ПД = САД - ДАД$ следует рассматривать как следствие, а не как причину. Использование линейной регрессии подразумевает линейный характер связи между пульсовым давлением, параметрами систолического АД и диастолического АД, однако утверждать, что ПД является первопричиной, ошибочно. Значение пульсового давления как предиктор каких-либо состояний возможно использовать в прогнозировании или оценке риска, но без придания статуса «системообразующей величины».

Анализируемые в работе параметры гемодинамики крайне упрощены: используются АД, САД, ДАД и их производные, а также скорость распространения пульсовой волны. Такие гемодинамические показатели, как эластичность сосудистой стенки, вязкие свойства крови, зависящие от гематокрита и агрегативной способности эритроцитов, объем циркулирующей крови, число сердечных сокращений, общее периферическое сопротивление опущены.

В научной новизне показано, что пациенты с артериальной гипертензией и дисфункциональным диастолическим фенотипом значимо реже достигают целевых уровней АД, независимо от использованных гипотензивных средств и их количества. Данная информация не соответствует современным подходам к

лечению пациентов с артериальной гипертензией. Для подобного утверждения необходима достаточно большая выборка пациентов с детальным анализом назначенных гипотензивных лекарственных средств и предложен алгоритм решения данной проблемы.

В главах с результатами очень много информации из литературных источников, причем физико-математической направленности, что затрудняет восприятие клинических данных и отвлекает от полученных результатов.

В диссертационной работе не представлены преимущества разработанного метода оценки гемодинамических фенотипов в сравнении с общепринятыми фенотипами АГ: нет группы сравнения, не проведено сравнительное проспективное исследование с оценкой отдаленного прогноза. Отсутствуют доказательства и сроки трансформации выявленного диастолического дисфункционального фенотипа у здоровых лиц в артериальную гипертензию.

Непонятна цель введения автором нового термина «Квази-АГ», каким образом он соответствует настоящей классификации артериальной гипертензии, и соотносится, например, с высоким нормальным АД.

Выделение автором 10 гемодинамических классов расширенных характеристик фенотипов КАСПАД не обосновано с клинической точки зрения, не описана их взаимосвязь со степенью поражения органов-мишеней и прогнозом развития осложнений, что является основой для стратификации риска и решения вопроса о необходимости терапии у пациентов с артериальной гипертензией.

Все этапы исследования в диссертационной работе направлены на апробацию и валидацию нового метода определения гемодинамических фенотипов у разных категорий пациентов, однако в дальнейшем не представлено клиническое, прогностическое значение данного метода.

Вопросы:

1. Объясните, пожалуйста, часто применяемые в диссертационной работе термины «доклиническое нарушение кровообращения», «латентные нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы» и «латентное нарушение кровообращения», а также «стратифицированное гемодинамическое пространство», «анализ параметрического пространства индивидуальных величин АД как функциональной гемодинамической системы».

2. В Вашей работе указано, что пульсовое давление является системообразующим фактором (чего?) и переходной функцией нейрогуморальной регуляции (в разделе научная новизна), однако в диссертационной работе не изучались патофизиологические механизмы

регуляции АД. Обоснуйте, пожалуйста, тот факт, что в диссертационной работе данное утверждение звучит как «истина»?

3. В диссертационном исследовании представлено большое количество групп пациентов, включающих от 20 до 1158 человек. Каким статистическим методом определялось количество пациентов в группах, чтобы выборка была репрезентативной?

4. Каким образом Вы планировали доказать эффективность нового метода оценки гемодинамических фенотипов для оптимизации медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией, ведь согласно дизайна исследования у Вас не сформирована группа сравнения и отсутствует проспективное наблюдение за пациентами?

5. В настоящее время доказана взаимосвязь между различными фенотипами гипертонии (маскированная гипертензия, гипертония белого халата, неконтролируемая артериальная гипертензия и др.) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний или смертностью от всех причин. Объясните, пожалуйста, насколько разработанные Вами гемодинамические фенотипы могут быть использованы для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией?

6. Каким образом раннее выявление гемодинамического диастолического дисфункционального фенотипа у здорового человека позволит предупредить его трансформацию в артериальную гипертензию? Каков алгоритм наблюдения пациентов с диастолическим дисфункциональным фенотипом?

7. В главе 6 указано, что учет гемодинамического фенотипа позволяет индивидуализировать подходы к амбулаторному лечению пациентов с АГ и прогнозировать эффективность амбулаторной фармакотерапии (с.154), однако в диссертационной работе отсутствует алгоритм персонифицированного подхода при разных гемодинамических фенотипах, а также отсутствуют собственные результаты по прогнозированию эффективности проводимого лечения. Объясните, пожалуйста, данное несоответствие.

8. Сформулируйте, в чем заключается индивидуализация оказания медицинской помощи с учетом предложенных в исследовании 10 гемодинамических фенотипов пациентов с артериальной гипертензией?

9. Почему разработанный Вами метод выявления пациентов с высоким риском острой гипотензии разрабатывался на основе электронной базы открытого доступа у пациентов реанимационных отделений с разными нозологическими формами, а не у лиц с артериальной гипертензией?

На основании всестороннего изучения представленных материалов: диссертации, автореферата, а именно научной новизны, научных положений,

выносимых на защиту, научно-практической значимости сделан вывод о несоответствии требованиям, предъявляемым к докторской диссертации по следующим причинам:

1. задачи и дизайн исследования не соответствуют поставленной цели диссертационного исследования в части обоснования применения метода определения гемодинамических фенотипов для оптимизации медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией, что привело к методологическим ошибкам и не позволило получить результаты, заявленные в названии диссертации;
2. отсутствует сравнительный анализ результатов исследования, полученных у пациентов, стратифицированных в соответствии с современными подходами к диагностике и лечению артериальной гипертензии и в группе пациентов с применением нового метода диагностики и определения гемодинамических фенотипов;
3. в диссертационной работе не представлены клинические, прогностические, экономические преимущества разработанного метода определения гемодинамических фенотипов в сравнении с общепринятыми подходами в диагностике и лечении пациентов с артериальной гипертензией;
4. в диссертационной работе отсутствует алгоритм персонифицированного подхода к лечению пациентов с артериальной гипертензией при разных гемодинамических фенотипах, который заявлен в названии;
5. представленная в диссертационной работе научная концепция о пульсовом давлении как системообразующем элементе кровообращения выстроена лишь на основании метода логистической регрессии и не соответствует существующим основам патофизиологии системы кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании материалов, изложенных выше, можно заключить, что диссертационная работа ХУРСА Раисы Валентиновны «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» не соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно пунктам 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (Указ Президента Республики Беларусь № 560 от 17 ноября 2004 г. с изменениями и дополнениями согласно Указу Президента Республики Беларусь № 190 от 02 июня 2022 г.).

Отзыв на диссертационную работу ХУРСА Раисы Валентиновны «Артериальная гипертензия: гемодинамические фенотипы в индивидуализации медицинской помощи» специальности 14.01.05 – кардиология составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя и проекта отзыва, подготовленного экспертом, и утвержден на научном собрании членов Ученого совета РНПЦ «Кардиология», сотрудников научных лабораторий и клинических подразделений, состоявшимся 10 апреля 2025 года, на основании приказа директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» № 114 от 19.03.2025, протокол № 4.

На научном собрании присутствовало 36 человек, в том числе, имеющих ученую степень, из них:

- доктора медицинских наук – 10;
- кандидаты медицинских наук – 26.

Проведено тайное голосование по утверждению отзыва. В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень.

Результаты голосования: «за» – 28, «против» – 4, «недействительных бюллетеней» – 4.

Председатель научного собрания,
Заместитель директора по терапевтической
помощи государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология», доктор медицинских наук,
профессор

Е.К.Курлянская

Эксперт,
Врач-кардиолог (заведующий) отдела
консультативной работы и профилактической
кардиологии государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология», доктор медицинских наук,
доцент

Е.А. Медведева

Секретарь научного собрания,
И.о. заместителя директора по научной работе
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология», кандидат медицинских наук,
доцент

С.П. Соловей

