

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Елисеевой Людмилы Николаевны на диссертационную работу Калоевой
Аланы Эльбрусовны «Функциональные особенности течения
артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе», представленную
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.**

Актуальность темы диссертации.

Современный уровень развития медицины позволил открыть много новых аспектов патогенеза артериальной гипертензии и определить подходы к их коррекции. Однако, во всем мире еще сохраняется высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированная с ними инвалидизация и смертность населения, включая трудоспособных лиц. По данным Европейского общества кардиологов Россия относится к регионам с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, среди которых наиболее значима артериальной гипертензии, как потенциально устранимый фактор повреждения сердца и сосудов. К настоящему времени достаточно хорошо изучены возможности коррекции изолированной артериальной гипертензии, разработаны и внедрены стандарты выбора медикаментозной антигипертензивной терапии в различных клинических ситуациях. Вместе с тем, остаются практически не изученными гендерные особенности поражения сердечно-сосудистой системы при этом заболевании, а так же возможные варианты клинического течения артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальный период. Этот вопрос имеет огромное практическое значение в связи с увеличением продолжительности жизни населения России, приверженностью основной когорты женщин в менопаузе к активной трудовой деятельности, потенциальной возможности эффективной антигипертензивной терапии.

Вышеприведенные факты определяют высокую актуальность представленной диссертационной работы Калоевой А.Э. «Функциональные особенности течения артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе».

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов и рекомендаций**

Основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, можно считать обоснованными и достоверными, поскольку они базируются на обследовании достаточного количества женщин (100 человек) в возрасте 45 – 53 года с верифицированным перименопаузальным состоянием на фоне артериальной гипертензии и 30 практически здоровых женщин того же возрастного и гормонального статуса.

Наличие приближающейся менопаузы контролировалось концентрацией ФСГ (более 30,0 мМЕ/мл), наличием клинических проявлений эстрогендефицитного состояния (по времени прошедшего после последней самостоятельной менструации, наличия приливов, потливости, частых изменения настроения, головных болей). Все пациентки основной и контрольной групп находились на учете у гинекологов и терапевтов. Важно, что 97% обследуемых женщин работали.

Методологически интересно, что автор ранжирует включенных в исследование больных артериальной гипертензией в зависимости от степени повышения АД (три степени ВОЗ МОАГ 1999г в модификации РНОК 2010г), что значимо с практической и научной точек зрения.

При обследовании использовались четкие критерии дифференциальной диагностики с симптоматическими гипертензиями. Описаны критерии исключения, к которым относилась и гормонозаместительная терапия менопаузальных сдвигов.

Контрольную группу составили 30 женщин той же возрастной группы без артериальной гипертензии. Учитывали длительность артериальной гипертензии, которая у основной когорты обследованных составила менее 5 лет.

Тщательно исследовался вопрос предшествующей терапии, который позволил установить практически у всех пациенток наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, несмотря на адекватное назначение современных препаратов врачами поликлинического звена. Интересно, что автор обращает внимание на сопутствующие заболевания, среди которых в основном были болезни желудочно-кишечного тракта, патология опорно-двигательного аппарата, венозная недостаточность нижних конечностей. Это важно в аспекте современного понятия о коморбидных и мультиморбидных состояниях.

В работе использованы современные, информативные и воспроизводимые в поликлинических условиях методы исследования, что повышает прикладную значимость исследования. Всем пациенткам оценивали антропометрические показатели, подвергали психометрическому тестированию, исследованию характера суточного ритма АД (СМАД). Большое внимание в работе уделено особенностям и тяжести сосудистых повреждений по данным исследования реактивности сосудистой стенки на примере плечевой артерии, проводимых с помощью ультразвуковых методик, а так же активности тканевых и гуморальных показателей эндотелиальной дисфункции (по определению уровня оксида азота, количества циркулирующих эндотелиальных клеток, концентрации фибриногена, Фактора Виллебранда). Все изучаемые показатели представлены в цифровых значениях и подвергнуты статистической обработке.

Таким образом, методологические аспекты исследования четко выверены, обоснованы и представлены наглядным образом.

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 128 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов исследования, главы собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 183 источника на русском и 114 – на иностранных языках. Работа достаточно хорошо иллюстрирована таблицами (15), рисунками (13), выписками из историй болезни с реальными данными, полученными в процессе углубленного обследования пациенток.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, аргументирует новизну полученных результатов, показывает их практическую значимость. В этом же разделе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые определены актуальностью проблемы и адекватны теме диссертации. Представлены научная и практическая значимость исследования с позиций автора работы, обоснованы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлена современная информация глубиной около 15 лет о патогенезе артериальной гипертензии, значимости ее в развитии ассоциированных состояний, развитии эндотелиальной дисфункции и существующих методов ее определения на фоне гипертензивных состояний. Анализируются вопросы недостаточного освещения в научных исследованиях особенностей поражения сосудов у женщин в перименопаузальном периоде. Автор обосновывает необходимость изучения данной проблемы.

Обзор написан квалифицированно с использованием значительного количества литературных источников, убедительно показана значимость предшествующих исследований раскрывающих возможные причины эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией.

Во второй главе, посвященной клинической характеристике больных и методам исследования, представлена общая характеристика обследованных женщин, с учетом гормонального статуса, длительности течения артериальной гипертензии, сопутствующих заболеваний, уровня образования, степени повышения артериального давления. Подробно описаны методы определения концентрации в плазме крови изучаемых эндотелиальных и гемостазиологических показателей, инструментальных методик определения тяжести эндотелиальной дисфункции.

Тщательность и логическая последовательность изложения материала в этой главе характеризует автора как зрелого клинициста.

Результаты собственных исследований изложены в третьей главе диссертации. Материал описан в соответствии с используемыми методиками обследования и отражает последовательные данные по определению функции эндотелия ультразвуковыми методами с определением морфометрических параметров, в покое и на фоне возмущающих воздействий (окклюзионная и нитроглицериновая пробы). Исследованы гуморальные маркеры сосудистой дисфункции в соответствие со степенью повышения АД. Представлены корреляционные связи между исследуемыми показателями и степенью повышения АД, которые выявили высокий и очень высокий уровень корреляции. Все результаты исследования обработаны статистически адекватными методами. Раздел иллюстрирован цветными диаграммами и рисунками, результаты исследований представлены в виде информативных таблиц.

Описываемый раздел работы характеризует автора исследования как квалифицированного исследователя с достаточным опытом клинического мышления.

На основании полученных результатов сделаны шесть выводов, которые соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно,

содержат ценную практическую информацию и могут использоваться в практике работы терапевтов и кардиологов.

Новизна результатов диссертации

Новизна представленной на рецензию работы в научном аспекте может быть описана следующим образом:

- У женщин в перименопаузе проведено комплексное многофакториальное исследование активности и степени тяжести повреждения сосудистого эндотелия посредством морфометрических исследований, определения уровня оксида азота, количества циркулирующих эндотелиальных клеток и гемостезиологической активности сосудистого эндотелия (фибриногена, фактора Виллебранда),

- Установлено, что суточные колебания ритма артериального давления сопоставимы с морфометрическими параметрами поражения сосудистой стѐнки в исходном состоянии и в процессе выполнения функциональных проб.

- Обращено внимание на прогрессирующее истощение эндотелиальных вазодилататорных реакций и увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток тесно ассоциированных с уровнем АД и увеличением коэффициента интима-медиа, что подтверждает значимость степени повышения АД в процессе формирования сосудистых повреждений у больных артериальной гипертензией.

- Убедительно показано, что нарастание уровня фибриногена и фактора Виллебранда можно рассматривать как самостоятельный маркѐр риска сердечно-сосудистой заболеваемости применительно к пациенткам с артериальной гипертензией в перименопаузе.

Новым в изучении патогенеза артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе можно так же считать выявленные автором работы

зависимость между степенью повышения артериального давления и психосоматическим статусом женщин.

Научно-практическая значимость результатов исследования и конкретные пути их использования

Результаты, полученные в ходе исследования Калоевой А.Э., определили критерии ранней диагностики дисфункции сосудистого эндотелия у пациенток с артериальной гипертензией в перименопаузе, что может быть критерием объема терапевтических коррегирующих вмешательств.

Установлено, что комплексное изучение состояния сосудистого эндотелия, посредством ультразвукового и доплерографического исследования плечевой артерии, определения концентрации в крови оксида азота и количества циркулирующих эндотелиальных клеток, а так же показателей гемостазиологических нарушений (фибриногена, фактора Виллебранда) наряду с психометрическим тестированием является обоснованным для ранней диагностики АГ у женщин в перименопаузе.

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы кардиологического и терапевтического отделений КБ СОГМА города Владикавказа РСО-Алания, а так же в работу кафедры внутренних болезней №2, для проведения практических занятий.

Использование полученных автором диссертации данных может быть рекомендовано к применению, как в стационарах кардиологического профиля, так и в условиях поликлинического звена здравоохранения, а так же в условиях санаторно-курортного комплекса для раннего выявления и определения степени тяжести сосудистых нарушений и выбора адекватной антигипертензивной терапии.

Оценивая работу в целом, можно заключить, что диссертация Калоевой Аланы Эльбрусовны «Функциональные особенности течения артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе» выполнена на современном

научном уровне, материал изложен в наглядной, демонстративной форме, полностью документирован. Выводы, основные положения, практические рекомендации обоснованы. Достоверность подтверждена статистически.

Исследование следует считать завершенным, поскольку получены ответы на все поставленные задачи, сформулированы адекватные выводы, разработаны практические рекомендации.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации

Наиболее значимые результаты диссертации Калоевой Аланы Эльбрусовны отражены в опубликованных по теме исследования 7 научных работах, из них 4 работы опубликованы в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных материалов. Публикации по теме диссертации полностью соответствуют содержанию работы.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации.

Автореферат представляет краткое изложение диссертации, отражает ее основное содержание и представленные в ней теоретические положения и практические рекомендации.

Замечания по сути и оформлению диссертации

Согласно представленным данным ясно, что все пациентки страдали II стадией артериальной гипертензии, однако этот факт не достаточно четко сформулирован в работе. В таблице 3.3. и 3.4. представлено только по одному показателю. Имеются отдельные опечатки. Однако представленные

замечания ни в коем случае не умаляют достоинств работы в целом. В качестве дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В Ваших исследованиях выявлена четкая зависимость признаков повреждения эндотелия по многим параметрам с уровнем повышения артериального давления, причем четко прослеживается нарастание силы связи с увеличением степени повышения артериального давления, что может быть предметом изобретения или новой технологии в диагностике. Оформлялись ли патент на изобретение или новую технологию?
2. Возможно ли использовать полученные Вами данные для выбора индивидуальной антигипертензивной терапии?
3. Ваше исследование включало комплексное изучение множества параметров эндотелиальной функции – можете ли Вы определить наиболее значимые из них, которыми можно было бы пользоваться в поликлинических условиях? Или необходимо применять все показатели одновременно?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Калоевой Аланы Эльбрусовны «Функциональные особенности течения артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе» является самостоятельным завершенным квалификационным трудом, в котором содержится решение важной научной задачи определения ранних стадий нарушения сосудистой стенки у женщин страдающих артериальной гипертензией в перименопаузальном периоде, что может быть использовано для повышения качества антигипертензивной терапии.

По актуальности обсуждаемой проблемы, объему исследования, научной новизне, практической значимости и достоверности результатов, объективности выводов и рекомендаций анализируемая работа отвечает

требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор достойна присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв составила: Елисеева Людмила Николаевна,
индекс 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Седина, 4,
e-mail: kuma.ru, тел.: (861) 268 36 84; факс: 268 32 84г.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой факультетской терапии
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Л.Н. Елисеева

«5» XI 2014 г.

