

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заведующего кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И.Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, профессора Белоглазова Владимира Алексеевича на диссертацию Налетовой Ольги Сергеевны «Стратегические подходы к диагностике и лечению больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации: клинико-патогенетическое обоснование», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького Министерства здравоохранения Донецкой народной республики по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих медико-социальных проблем. Распространенность ее среди трудоспособного населения экономически развитых стран мира составляет около 40%. В структуре АГ на долю гипертонической болезни (ГБ) приходится около 90% случаев. Современные взгляды на проблему фармакотерапии ГБ диктуют выбор медикаментозных препаратов, моделирующих активность симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, системы транспорта кальция, т.е. патогенетической терапии. Антигипертензивная терапия играет ведущую роль в вопросах обеспечения контроля уровня артериального давления (АД), регресса процессов ремоделирования в органах-мишенях, профилактики фатальных осложнений АГ. К сожалению, в большинстве случаев практически не применяется терапия, оказывающая влияние на психическую сферу больного. В то время как психосоматическая природа развития и прогрессирования ГБ сомнения не вызывает. Отсутствие психотерапевтических (медикаментозных и немедикаментозных) влияний на психо-эмоциональное состояние пациентов может снижать эффективность антигипертензивной терапии и ухудшать прогноз. Воздействие стрессовых

ситуаций на больного ГБ может способствовать как возникновению и прогрессированию функциональных и морфологических изменений со стороны органов-мишеней (например, дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудов), так и развитию коморбидной патологии. Развитие депрессивных состояний может оказать влияние и на вопросы исполнительской дисциплины пациентов, т.е. их комплаентности – одной из важнейших составляющих успешной терапии. Все это делает поиск новых подходов к диагностике и лечению ГБ чрезвычайно актуальным.

Научная новизна

В диссертационной работе О.С.Налетовой впервые изучена распространенность расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, проживающих на территории Донбасса.

Исследователем впервые разработан опросник, позволяющий выявить основные причины развития расстройства адаптации у больных ГБ II стадии в условиях хронического психического стресса, обусловленного военными действиями на Донбассе.

В исследовании впервые изучена комплаентность больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, дана оценка ее зависимости от психического состояния и типа личности пациента.

Исследователем впервые предложен новый подход к лечению больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, комбинация антигипертензивной терапии с методами психотерапевтической коррекции (аутотренинг и функциональная музыка), а также дополнительное медикаментозное воздействие (L-аргинин в дозе 0,75 в сутки, двухнедельными курсами).

Налётовой О.С. впервые дана оценка функционального состояния эндотелия сосудов, разработан и предложен режим дозирования L-аргинина для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Исследователем впервые изучено влияние комбинированного лечения, включающего антигипертензивную терапию, психотерапевтическую коррекцию и L-аргинин, на качество жизни больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Автором установлено, что длительное (24 недели) отсутствие динамического контроля за проводимой терапией со стороны врача приводит к снижению комплаентности и эффективности лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты изучения распространенности расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, находящихся в условиях хронического психического стресса (гражданский конфликт на Донбассе), полученные Налётовой О.С. исследований, позволяют рекомендовать прицельное выявление этой коморбидной патологии у лиц, работа которых сопряжена со значительными психическими нагрузками (работники МЧС, военнослужащие, шахтеры и т.д.).

Использованные в ходе исследования психометрические экспресс-методики могут применяться в поликлинических условиях для оценки психического состояния пациентов, с подозрением на расстройство адаптации.

Полученные данные о влиянии методов психотерапевтической коррекции (аутотренинг и функциональная музыка) на уровень ситуационной депрессии, нейротизма и жизненного истощения позволяют рекомендовать их страдающим ГБ лицам, работа которых сопряжена с большими психическими нагрузками.

Данные о позитивном влиянии L-аргинина на функцию эндотелия сосудов позволяет рекомендовать его для использования у всех больных ГБ (при отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости).

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 252 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 5 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 363 ссылки (из них 134 латиницей), иллюстрирована 45 рисунками и 33 таблицами.

Общая оценка содержания и оформления работы

Во введении автор обосновал актуальность темы исследования, степень её разработанности, сформулировал цель и задачи исследования. Автором показаны реализация и научно-практическая ценность работы, степень достоверности данных. Приведены сведения об апробации результатов диссертационного исследования, публикациях и личном вкладе автора.

В главе 1 обзор литературы представлен четырьмя разделами. В первом разделе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной клиническому и социальному значению ГБ, а также психосоматической природе АГ. Второй раздел посвящен анализу роли хронического психического стресса в формировании расстройства адаптации, а также психотерапевтических методов лечения при данном заболевании. В третьем разделе подробно обсуждаются участие эндотелия в процессе вазодилатации, а также развитие дисфункции эндотелия, обусловленной влиянием хронического психического стресса. Четвертый раздел посвящен обсуждению комплаентности больных, как важного фактора повышения эффективности антигипертензивной фармакотерапии, причинам ее низкого уровня при психосоматической патологии, а также путях повышения приверженности лечению больных ГБ.

В главе 2 описаны материалы и методы, использованные автором при выполнении экспериментальной части исследования. Подробно изложен дизайн исследования. Описание структурировано, что дает возможность легко ориентироваться в списке материалов и методов.

Исследование проводилось в три этапа. На I этапе (скрининг), продолжительность которого составляла 2-е недели (0-2 недели), на амбулаторном приёме осуществлялось выявление больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Диагноз ГБ II стадии подтверждался медицинской документацией – амбулаторная карта, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Участие в исследовании не предлагалось больным с сопутствующей патологией, которая была предусмотрена критериями исключения, а именно:

- ГБ I и III стадии;
- тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, тромбофлебит, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ.

Все больные получали назначенную ранее антигипертензивную терапию, которая была проанализирована и откорректирована в соответствии с клиническим статусом больного; даны рекомендации по правильному приему АГЛС, режиму питания и образу жизни. Во время первого визита (неделя 0) больных ГБ к врачу были установлены исходные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД (табл. 2).

Для выявления расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, проживающих на территории Донбасса, на визите (неделя 0) предлагалось пройти тестирование по шкале Бека (ШБ). Тестирование проводилось без подписания «Информированного согласия», но при добровольной готовности к сотрудничеству. Скрининг проводился в период с сентября 2016 года по ноябрь 2017 года. Таким образом, больные ГБ II стадии находились в условиях хронического психического стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, на протяжении 2,5-3,5 лет.

Согласно дизайну исследования, больные, у которых уровень депрессии был менее 10, а также более 19 баллов в дальнейшее исследование не

включались. В исследование включались больные с показателем по ШБ от 10 до 19 баллов, что свидетельствует об уровне депрессии «ситуативного или невротического» генеза; таким больным предлагалось подписать «Информированное согласие», в котором изложены основная цель лечения, его продолжительность и права пациента. Каждому больному предоставлялась полная информация о его болезни, объективном состоянии и возможных осложнениях лекарственной терапии ГБ. Все полученные при опросе и осмотре данные заносятся в индивидуальную регистрационную форму больного.

Для верификации диагноза «расстройство адаптации» такие больные ГБ II стадии были консультированы психиатром в течение 1-5 рабочих дней. В ходе этапа I (0 – 2 недели, скрининг), до распределения в группы для проведения этапа II, больные самостоятельно заполняли опросники:

- шкала Мориски-Грина (Scale Morisky–Green – SMG) – для оценки уровня комплаентности (визит неделя 0);
- «Maastricht Questionnaire» (MQ) – для оценки уровня «vital exhaustion» («жизненного истощения») (в период 0-2 недели);
- специально разработанный для данного исследования (приложение 1) опросник «Донбасский синдром» (ОДС) – для выявления причин ситуационной депрессии, тревожности, снижения самочувствия, активности и настроения (в период 0-2 недели);
- опрос с целью выявления основных причин нарушения приверженности лечению (опросник Налётова-Алесинского-Налётовой – НАН) (в период 0-2 недели);
- личностный опросник Айзенка (Eysenck Personality Inventory, EPI) для оценки типа личности и степени нейротизма – эмоциональной устойчивости (в период 0-2 недели);
- для оценки состояния и настроения – опросник «самочувствие, активность, настроение» (САН) – в период 0-2 недели;

- оценка показателей качества жизни по опроснику (The Short Form-36, SF-36) – в период 0-2 недели.

В ходе этапа I больные проводили мероприятия по повышению комплаентности (ведение дневника пациента с регистрацией уровней САД и ДАД – утром, днем и вечером). В личных мобильных телефонах были установлены звонки-напоминания, согласованные с приемом АГЛС.

В начале этапа II исследования (визит неделя 2), в котором приняли участие 216 больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, было осуществлено распределение пациентов в три группы: больные 1-й группы (n=71) в дополнение к антигипертензивной терапии проводили сеансы аутотренинга; схема лечения пациентов 2-й группы (n=72) была следующей: антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка, а 3-й группы (n=73): антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин по 750 мг 1 раз в сутки (в течение двух недель с двухнедельными перерывами).

На первом визите этапа II были выполнены следующие исследования:

- оценка показателей суточного мониторирования АД (СМАД);
- оценка эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ);
- клинический и биохимический анализы крови (больные 3-й группы).

Для выполнения СМАД были сформированы группы 1.1, 2.1 и 3.1 (всего 90 больных, по 30 из каждой группы); выполнено на визитах неделя 2 и 24 исследования. Оценивались такие показатели как среднее систолическое (САД_{ср.}), среднее диастолическое (ДАД_{ср.}) АД за сутки; степень ночного снижения (СНС) АД; гипертонический временной индекс (ГВИ) и индекс площадей (ИП).

Для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ) были сформированы группы 1.1.1, 2.1.1 и 3.1.1 (всего 90 больных, по 30 из каждой группы). Методика предусматривает наличие группы контроля (здоровые добровольцы), которая также состояла из 30 человек. Оценка проводилась на визитах неделя 2 и 24 исследования.

Оценка безопасности длительного применения L-аргинина осуществлялась на всех визитах этапа II (2-я, 4-я, 8-я, 16-я и 24-я недели) в лаборатории ДоКТМО, где были выполнены клинический и биохимический анализы крови.

Продолжительность этапа II составляла 22-е недели (со 2-й по 24-ю). В этот период (на визитах 2-я, 4-я, 8-я, 16-я и 24-я недели) оценивалась динамика САД, ДАД, а также показателей по ШБ, MQ, SMG, EPI, CАН и SF-36.

В период с 24-й по 48-ю недели (этап III) динамический врачебный контроль не осуществлялся, больные продолжали принимать назначенное им ранее фармако- и психотерапевтическое лечение. На визите 48-я неделя оценивались показатели САД, ДАД, ШБ, MQ, SMG, EPI, CАН и SF-36.

Автором использовались современные методы статистики: оценка валидности опросников проведена с помощью расчета критерия альфа Кронбаха (Cronbach's alpha test). Хранение и статистическая обработка данных произведены с помощью пакета программы SPSS (v.21, IBM SPSS Statistic, США). Все остальные результаты исследований (в том числе корреляционный анализ) обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ MedicalStatistics с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Дисперсионный анализ проводился в пакете программ ANalysis Of VAriance (ANOVA).

В разделе 3 дана характеристика пациентов, принявших участие в основных этапах исследования. Из всего контингента больных, прошедших опрос по ШБ, 216 ($16,3 \pm 0,3\%$) пациентов продемонстрировали уровень депрессии по ШБ от 10 до 19 баллов. Из них мужчин – 119 ($55,1\%$) и женщин – 97 ($44,9\%$). Средний возраст мужчин составил $55,2 \pm 0,8$ лет, а женщин – $55,4 \pm 0,9$ лет; средний балл по ШБ составил $15,1 \pm 0,35$. В ближайшие 1-5 рабочих дней все больные посещали врача-психиатра с целью верификации диагноза «расстройство адаптации». У всех 216 больных во время

консультации врача-психиатра было выявлено «расстройство адаптации», сопутствующее ГБ II стадии.

Все больные получали назначенную ранее антигипертензивную терапию, которая была проанализирована врачом-исследователем; даны рекомендации по правильному приему АГЛС, в соответствии с клиническим статусом больного, а также рекомендации по режиму питания и образу жизни.

В ходе I этапа было установлено, что проводимая антигипертензивная фармакотерапия у данного контингента больных неэффективна, что подтверждается высоким уровнем систолического артериального давления (САД) – $148,1 \pm 0,9$ мм рт.ст., на $6,2 \pm 0,3\%$ выше показателя нормы для САД (139 мм рт.ст.), а также диастолического артериального давления (ДАД) – $94, \pm 0,4$ мм рт.ст., что на $4,8 \pm 0,2\%$ выше показателя нормы для ДАД (89 мм рт.ст.).

У данного контингента больных отмечается негативное психическое состояние: средний балл по ШБ – $15,1 \pm 0,35$; жизненное истощение (средний балл по MQ – $26,4 \pm 0,38$) и высокий нейротизм (средний балл по EPI – $15,5 \pm 0,3$). Анализ причин расстройства адаптации по опроснику «Донбасский синдром» (ОДС) показал, что ситуационная депрессия является следствием воздействия причин социального, военного и психического характера, опросник валиден (критерий альфа Кронбаха $>0,8$), специфичен (95,6%) и чувствителен (84,2%). Для данного контингента больных также характерны: низкий уровень ($<4,0$ баллов) самочувствия, активности и настроения по опроснику «САН», а также снижение качества жизни по SF-36 в категориях «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем».

В ходе I этапа также было установлено, что больные ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, имеют низкий уровень комплаентности (средний балл по тесту Мориски-Грина, ТМГ – $2,0 \pm 0,1$). Корреляционный анализ показал, что уровень приверженности лечению определяется уровнем депрессии (наличие отрицательной корреляционной

связи между показателями комплаентности по ТМГ и депрессии по ШБ) и ведет к уменьшению комплаентности при увеличении депрессии у больных.

Это проявилось отсутствием позитивной динамики показателя комплаентности (при проведении мероприятий по повышению приверженности лечению – ведение дневника пациента + сигналы напоминания в личных мобильных телефонах) и эффективности антигипертензивной фармакотерапии на I этапе, т.е. до начала контролируемого психотерапевтического воздействия (II этап, 2-24 недели).

На финальном визите I этапа (2 неделя) было осуществлено распределение пациентов на 3-и группы: больные 1-й группы (n=71) в дополнение к антигипертензивной терапии проводили сеансы аутотренинга; схема лечения пациентов 2-й группы (n=72) была следующей: антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка, а 3-й группы (n=73): антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка + L аргинин в дозе 750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами. В дальнейшем, после визита 2-я неделя (исходно для II этапа) визиты к врачу-исследователю осуществлялись на 4-й, 8-й, 16-й и 24-неделях.

Раздел 4 посвящен анализу результатов, полученных в ходе этапа II исследования. На 1-м визите этапа II у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, также выявлены: повышенные показатели суточного мониторирования АД (СМАД): > 140 мм рт.ст. для среднесуточного САД и > 90 мм рт.ст. для среднесуточного ДАД; показатели степени ночного снижения (СНС) САД и СНС ДАД свидетельствуют о том, что большинство пациентов относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД $< 10-20$ %). У данного контингента больных выявлено также снижение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, что проявлялось недостаточным увеличением диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение скорости кровотока в ней.

Дополнительное использование психотерапевтических методов аутотренинг (1-я группа) и аутотренинг + функциональная музыка (2-я

группа) в составе антигипертензивной фармакотерапии у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, способствует улучшению гемодинамических показателей. К концу 8-й недели у больных этих групп были достигнуты нормотонические значения САД (< 140 мм рт.ст.) и ДАД (< 90 мм рт.ст.). Включение 3-й группе больных L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами) и психотерапевтического комплекса (аутотренинг + функциональная музыка) в состав антигипертензивной фармакотерапии обеспечивает нормотонические показатели САД и ДАД, начиная с 4-й недели терапии. Используемое в ходе этапа II комплексное лечение улучшало показатели СМАД, в сравнении с исходными. Были достигнуты нормотонические значения для среднесуточного САД (< 140 мм рт.ст.) и для среднесуточного ДАД (< 90 мм рт.ст.) у больных всех групп. Пациенты всех групп перешли в категорию «Dipper» (СНС САД и СНС ДАД – 10-20 %). Наиболее значимое снижение гипертонического временного индекса отмечалось в 3-й группе – на $43,7 \pm 5,7\%$ и $53,0 \pm 4,9\%$ для САД и ДАД соответственно. Восстановление вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, проявляющееся увеличением ($p < 0,05$) диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока (аналогично изменениям в группе здоровых добровольцев) отмечено только в 3-й группе больных, получавших в составе комплексного лечения L-аргинин (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами).

Включение психотерапевтических методов (аутотренинг или аутотренинг + функциональная музыка) в состав антигипертензивной фармакотерапии больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, на этапе II обеспечивало улучшение показателей психического статуса пациентов 1-й; 2-й и 3-й групп, в сравнении с исходными данными, что проявлялось: снижением ситуационной депрессии по ШБ на $33,2 \pm 5,1\%$; $35,4 \pm 4,9\%$ и $37,8 \pm 5,2\%$ ($p < 0,001$); снижением жизненного истощения по MQ на $31,1 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$); $35,6 \pm 3,3\%$ и $35,8 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$); снижением нейротизма по ЕРІ $25,2 \pm 2,3\%$; $27,5 \pm 2,6\%$ и $27,7 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$); повышением

самочувствия, активности и настроения по САН во всех группах $> 5,4 - 5,7$ баллов ($p > 0,05$); а также повышением качества жизни по SF-36 у всех пациентов, прежде всего, в категориях – «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» на $28,4 \pm 2,9\% - 32,2 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) и «психическое здоровье» на $15,5 \pm 1,6\% - 18,8 \pm 2,6$ ($p < 0,05$) соответственно.

Участие больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в программе комплексного лечения, включающего мероприятия по повышению комплаентности (ведение дневника пациента + сигналы напоминания в личных мобильных телефонах) обеспечивало повышение приверженности терапии, что проявлялось повышением показателя по ТМГ на $76,2 \pm 4,1\% - 80 \pm 4,3\%$ в сравнении с исходным ($p < 0,001$) у пациентов всех групп.

1. В разделе 5 дана оценка безопасности и переносимости больными ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, длительного (24 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии. Применение L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами) на протяжении этапа II (22-е недели) в составе комплексного лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, безопасно и не вызывает существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ), показателей минерального обмена (содержания натрия, калия, кальция и хлора). Комплексное лечение с включением L-аргинина в этот период переносилось больными «хорошо» и «отлично» в $78,1 \pm 5,1\%$ и $16,4 \pm 2,3\%$ случаев соответственно.

2. В разделе 6 представлен многофакторный анализ прогнозирования эффективности различных вариантов лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, который показал, что добавление L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами) к комплексу антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг + функциональная музыка обеспечивает максимальную эффективность лечения больных ГБ II

стадии, сочетанной с расстройством адаптации. Применение данного комплекса, в сравнении с комплексом антигипертензивная фармакотерапия + аутотренинг снижает риск неэффективности терапии: по показателю САД ($p=0,01$) – ОШ = 0,04 (95% ДИ 0,01-0,50); по показателю депрессии по ШБ ($p=0,02$) – ОШ = 0,19 (95% ДИ 0,04-0,80); по показателю нейротизм по ЕРІ ($p<0,001$) – ОШ = 0,08 (95% ДИ 0,05-0,26) – при проведении стандартизации состояния больных с другими факторами риска.

Раздел 7 посвящен оценке отдаленных результатов этапа III исследования, когда больные находились без динамического контроля лечения со стороны врача (48 неделя). В этот период продолжали воздействия факторы, обусловленные гражданским конфликтом на Донбассе.

Во всех группах пациентов отмечается негативная тенденция показателей: гемодинамических – повышение САД и ДАД на $2,9\pm0,8\%$ – $4,5\pm1,6\%$ ($p>0,05$); психометрических – увеличение депрессии по ШБ >10 баллов ($p>0,05$); увеличение жизненного истощения на $7,5\pm1,8\%$ – $9,3\pm2,2\%$ ($p>0,05$); статистически значимое ($p<0,05$) повышение нейротизма до «среднего значения нейротизма» – $>13,0$ баллов; снижение самочувствия/активности/настроения до 5,0 – 5,5 баллов ($p>0,05$); отмечено снижение качества жизни по SF-36 в категориях: «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» на $12,0\pm1,7\%$ – $12,8\pm1,9\%$ ($p<0,05$) и «психическое здоровье» на $11,8\pm1,4\%$ – $12,5\pm1,6\%$ ($p<0,05$). Больные всех групп продемонстрировали снижение комплаентности по ТМГ на $11,9\pm1,4\%$ – $13,9\pm1,7\%$ ($p<0,05$). Это обстоятельство диктует необходимость периодического (не реже 1 раз в 2-а месяца) врачебного контроля данного контингента больных.

В разделе 8 автором осуществлен итоговый детальный анализ с обсуждением полученных результатов, в том числе в сравнительном аспекте с уже имеющимися литературными данными; сформулированы ключевые выводы диссертационного исследования, приведены практические рекомендации.

Диссертационная работа содержит 9 выводов и 6 практических рекомендаций. Все они вполне обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Принципиальных замечаний по работе нет.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Какие конвенционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний были в исследуемых группах и их взаимосвязь с неконвенционными факторами риска?
2. Чем обоснована рекомендованная Вами схема применения L-аргинина по 750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами?
3. Была ли зарегистрирована группа нон-респондеров на терапию L-аргинином на втором этапе исследования? В случае ее наличия дайте ее клиническую характеристику?

Заданные вопросы являются следствием искреннего интереса к данной работе и имеют цель уточнить отдельные результаты диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Налётовой Ольги Сергеевны «Стратегические подходы к диагностике и лечению больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации: клинико-патогенетическое обоснование», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д.01.010.02 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной и имеющей большое научно-практическое значение проблемы, связанной с разработкой новых подходов к повышению эффективности лечения больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации.

По своей актуальности, научной новизне, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пункта п. 2.1 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Совета Министров ДНР от 27.02.2015. (в редакции от 10.08.2018 № 10-45) предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой внутренней медицины №2
Медицинской академии им. С.И.Георгиевского
(структурное подразделение) Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского»
Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации

В.А.Белоглазов

Белоглазов Владимир Алексеевич согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

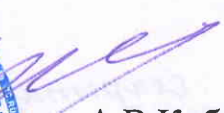
Почтовый адрес: Российская Федерация, Республика Крым, 295051,
г.Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 (3652) 554-911; (3652) 554-999;
office@ma.cfuv.ru; www.ma.cfuv.ru

Подпись д. мед. н., профессора Владимира Алексеевича Белоглазова

«Заверяю» « 03 » 12 2019

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет им. В.И.Вернадского»
доктор мед.наук, профессор




А.В.Кубышкин