

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заведующей кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора Евсеевой Марии Евгеньевны на диссертацию Налётовой 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

В структуре артериальной гипертензии (АГ) на долю гипертонической болезни (ГБ) приходится около 90% случаев. Адекватного контроля над АГ удается достичь менее, чем у 30% пациентов, принимающих гипотензивные препараты. 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 психическое 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 гражданским конфликтом 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

Полученные результаты о распространенности расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, находящихся в условиях гражданского конфликта на Донбассе (хронического психического стресса), позволяет рекомендовать прицельное выявление данного заболевания у лиц, страдающих ГБ, работа которых сопряжена с большими психическими нагрузками (военнослужащие, работники Министерства чрезвычайных ситуаций, шахтеры и т.д.).

Для выявления расстройства адаптации, можно использовать экспресс-методики оценки психического состояния: уровень депрессии по шкале Бека (ШБ), жизненное истощение по Maastricht Questionnaire (MQ), а также уровень нейротизма по личностному опроснику Айзенка (Eysenck Personality Inventory – EPI).

Полученные результаты влияния аутотренинга и функциональной музыки на уровень ситуационной депрессии, нейротизма и жизненного истощения у больных ГБ II стадии позволяют рекомендовать эти психотерапевтические методики для лиц, страдающих ГБ, работа которых сопряжена с большими психическими нагрузками.

Полученные результаты влияния L-аргинина в дозе 750 мг 1 раз в сутки (в течение двух недель с двухнедельными перерывами) в составе стандартной антигипертензивной фармакотерапии на функцию эндотелия сосудов больных ГБ II стадии 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 обосновала актуальность темы исследования, степень её разработанности, сформулировала 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 приверженности лечению 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 две 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.

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.

Для выявления расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, на визите предлагалось пройти тестирование по шкале Бека (ШБ). 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. Всего в исследование было включено 216 больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

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 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).

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, САН 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, САН 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: 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.

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 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 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).

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 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 EPI $25,2 \pm 2,3\%$; $27,5 \pm 2,6\%$ 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.

В разделе 5 дана оценка безопасности и переносимости больными ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, длительного (22 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии. Применение L-аргинина 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.

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 $2,9 \pm 0,8\%$ – $4,5 \pm 1,6\%$ ($p > 0,05$); психометрических – увеличение депрессии по ШБ > 10 баллов ($p > 0,05$); увеличение жизненного истощения на $7,5 \pm 1,8\%$ – $9,3 \pm 2,2\%$ ($p > 0,05$); 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 $12,0 \pm 1,7\%$ – $12,8 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) и «психическое здоровье» на $11,8 \pm 1,4\%$ – $12,5 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$). Больные всех групп продемонстрировали снижение комплаентности по ТМГ на $11,9 \pm 1,4\%$ – $13,9 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$). 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, однако, имеются орфографические ошибки и опечатки.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Уточните, какие препараты использовались обследованными в рамках антигипертензивной терапии
2. Поясните, почему выбрали описанную схему применения L – аргинина у наблюдаемых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Налётовой Ольги Сергеевны «Стратегические подходы к диагностике и лечению больных гипертонической болезнью,

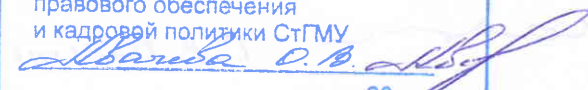
сочетанной с расстройством адаптации: клинико-патогенетическое обоснование», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д.01.010.02 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, 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 факультетской терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Ставропольский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

М.Е.Евсеева

Евсеева Мария Евгеньевна согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

ПОДПИСЬ 
ЗАВЕРЯЮ:
начальник отдела кадров управления
правового обеспечения
и кадровой политики СтГМУ

20__ г.