

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заведующей кафедрой пропедевтики внутренней медицины Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», профессора Ивановой Ларисы Николаевны 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) во время амбулаторного приёма осуществлялось выявление больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Диагноз ГБ II стадии подтверждался официальной медицинской документацией, результатами лабораторных и инструментальных исследований, в том числе были установлены исходные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Участие в исследовании не предлагалось больным с сопутствующей патологией, которая была предусмотрена критериями исключения. Все больные получали назначенную ранее антигипертензивную терапию, которая была откорректирована в

соответствии с клиническим статусом больного; даны рекомендации по правильному приему препаратов, режиму питания и образу жизни.

Для выявления расстройства адаптации больным ГБ II стадии, которые находились в условиях хронического психического стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе, при добровольной готовности к сотрудничеству предлагалось пройти тестирование по шкале Бека (ШБ). В исследование включались больные с показателем от 10 до 19 баллов, что свидетельствует об уровне депрессии «ситуативного или невротического» генеза.

Для верификации диагноза «расстройство адаптации» больные ГБ II стадии были проконсультированы психиатром.

До распределения в группы для проведения этапа II больные самостоятельно заполняли опросники: шкала Мориски-Грина (Scale Morisky-Green – SMG) – для оценки уровня комплаентности; «Maastricht Questionnaire» (MQ) – для оценки уровня «жизненного истощения»; специально разработанный для данного исследования опросник «Донбасский синдром» (ОДС) – для выявления причин ситуационной депрессии, тревожности, снижения самочувствия, активности и настроения; опросник Налётова-Алесинского-Налётовой (НАН) – для выявления основных причин нарушения приверженности лечению; личностный опросник Айзенка (Eysenck Personality Inventory, EPI) – для оценки типа личности и степени нейротизма – эмоциональной устойчивости; опросник «самочувствие, активность, настроение» (САН) – для оценки состояния и настроения; опросник (The Short Form-36, SF-36) – для оценки показателей качества жизни.

В ходе этапа I больные проводили мероприятия по повышению комплаентности.

В начале этапа II, в котором приняли участие 216 больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, было осуществлено распределение пациентов в три группы: больные 1-й группы в дополнение к антигипертензивной терапии проводили сеансы аутотренинга; схема лечения пациентов 2-й группы: антигипертензивная

терапия+аутотренинг+функциональная музыка, а 3-й группы: 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), для чего были сформированы группы 1.1, 2.1 и 3.1, в которых оценивали среднее систолическое (САД_{ср.}), среднее диастолическое (ДАД_{ср.}) АД за сутки; степень ночного снижения (СНС) АД; гипертонический временной индекс (ГВИ) и индекс площадей (ИП); эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (ЭРСТ), где сформированы группы 1.1.1, 2.1.1 и 3.1.1. Оценка безопасности длительного применения L-аргинина осуществлялась на всех визитах этапа II в лаборатории ДоКТМО, где были выполнены клинический и биохимический анализы крови (больные 3-й группы), а также прослеживали динамику показателей по ШБ, MQ, SMG, EPI, CАН и SF-36.

В период этапа III врачебный контроль не осуществлялся, больные продолжали принимать назначенное им ранее фармако- и психотерапевтическое лечение. Оценивались показатели САД, ДАД, ШБ, MQ, SMG, EPI, CАН и SF-36.

Автором использовались современные методы статистики с обработкой полученных результатов исследования с помощью специализированного пакета статистических программ Medical Statistics.

В разделе 3 дана характеристика пациентов, принявших участие в основных этапах исследования.

В ходе этапа I установлено, что проводимая антигипертензивная фармакотерапия у данного контингента больных неэффективна, что подтверждается высоким уровнем САД ($148,1 \pm 0,9$ мм рт.ст.) и ДАД ($94, \pm 0,4$ 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 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» и 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, что проявилось отсутствием позитивной динамики показателя комплаентности и эффективности антигипертензивной фармакотерапии на I этапе.

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, выявлены: повышенные показатели СМАД: > 140 мм рт.ст. для среднесуточного САД и > 90 мм рт.ст. для среднесуточного ДАД; показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что большинство пациентов относятся к категории «Non-dipper». У данного контингента больных выявлено 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 и психотерапевтического комплекса 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». 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 отмечено только в 3-й группе больных, получавших в составе комплексного лечения L-аргинин.

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 достоверным снижением ситуационной депрессии по ШБ ($p < 0,001$); жизненного истощения по MQ ($p < 0,05$); нейротизма по EPI ($p < 0,001$); повышением самочувствия, активности и настроения по САН во всех группах ($p > 0,05$) и качества жизни по SF-36, прежде всего, в категориях «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем» ($p < 0,05$) и «психическое здоровье» ($p < 0,05$).

Участие больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в программе комплексного лечения, включающего мероприятия по повышению комплаентности обеспечивало повышение приверженности терапии, что проявлялось достоверным повышением показателя по ТМГ 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 (24 недели) применения L-аргинина в составе антигипертензивной фармакотерапии.

Применение L-аргинина на протяжении этапа II в составе комплексного лечения безопасно и не вызывает существенных изменений со стороны гематологических, биохимических показателей и показателей минерального обмена. Комплексное лечение с включением L-аргинина переносилось больными «хорошо» ($78,1 \pm 5,1\%$) и «отлично» ($16,4 \pm 2,3\%$).

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 к комплексу антигипертензивная фармакотерапия+аутоотренинг+функциональная музыка обеспечивает максимальную эффективность лечения. Применение данного комплекса в сравнении с комплексом антигипертензивная фармакотерапия+аутоотренинг снижает риск неэффективности терапии по показателю САД ($p=0,01$) – ОШ = 0,04 (95% ДИ 0,01-0,50); депрессии по ШБ ($p=0,02$) – ОШ = 0,19 (95% ДИ 0,04-0,80); нейротизма 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. В этот период продолжали воздействия факторы, обусловленные гражданским конфликтом на Донбассе.

Во всех группах пациентов отмечается негативная тенденция показателей, в том числе гемодинамических (повышение САД и ДАД на $2,9 \pm 0,8\%$ и $4,5 \pm 1,6\%$ соответственно; $p>0,05$); психометрических (увеличение депрессии по ШБ >10 баллов; $p>0,05$); жизненного истощения (увеличение на $7,5 \pm 1,8\%$ и $9,3 \pm 2,2\%$ соответственно; $p>0,05$); нейротизма (повышение $>13,0$ баллов; $p<0,05$); самочувствия/активности/настроения (снижение до 5,0 – 5,5 баллов; $p>0,05$); качества жизни по SF-36 (снижение 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±1,4%–13,9±1,7% ($p<0,05$), что диктует необходимость периодического 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, следует отметить, что:

1. Раздел 2 перегружен описанием методов исследования по стандартным методикам.

2. Интересно было бы изучить качество жизни пациентов в более поздние сроки и сравнить влияние традиционной и предложенной терапии на показатели качества жизни, так как именно они являются итоговыми критериями, которые свидетельствуют о преимуществах того или иного варианта лечения.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы, которые являются следствием искреннего интереса к данной работе и имеют цель уточнить отдельные результаты диссертационного исследования:

1. На какие патогенетические звенья преимущественно влиял L-аргинин у больных, находящихся под наблюдением?

2. Обоснуйте необходимость разработки опросника ОДС для проведения настоящего 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 пропедевтики внутренней медицины

Государственного учреждения

Луганской Народной Республики

«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ

МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Л.Н. Иванова

Официальный оппонент д.мед.н., проф. Иванова Лариса Николаевна согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись профессора Ивановой Ларисы Николаевны подтверждаю

Начальник отдела кадров.

91045 г. Луганск, кв. 50лет Обороны Луганска, 1г
Тел. (0642)34-71-13; www.lgmu.ru; e-mail: kancelgmu@mail.ru