

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ростовский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., профессор Шлык С.В.

« 22 » 10 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Налётовой Ольги Сергеевны на тему «Стратегические подходы к диагностике и лечению больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации: клинко-патогенетическое обоснование»

Актуальность для науки и практики

Структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во многом сопряжена с распространённостью артериальной гипертензии (АГ), которая достигает 40% среди взрослого населения. В 90-95% случаев АГ определяют как первичную или гипертоническую болезнь (ГБ), когда причина заболевания не установлена и нет возможности обеспечивать этиотропное лечение.

Ритм жизни современного человека характеризуется длительным воздействием на него стресса. В этих условиях все больше наблюдается ассоциированная патология – ГБ, сочетанная с расстройством адаптации, что, в конечном итоге, определяет течение и исход ГБ. Расстройство адаптации, как правило, не требует применения психотропных средств. В этом плане представляют определенный интерес психотерапевтические методы –

аутотренинг и функциональная музыка, которые могут быть эффективны в устранении ситуационной депрессии и тревоги при расстройстве адаптации.

В настоящее время многие авторы акцентируют внимание на влиянии хронического психического стресса на формирование дисфункции эндотелия (ДЭ) и процессы ремоделирования сосудов. Известно, что ДЭ характеризуется уменьшением синтеза оксида азота (NO), что является одним из главнейших патогенетических механизмов прогрессирования АГ. В этой связи представляет интерес препарат L-аргинин, как субстрат для синтеза NO, рекомендованный к использованию при ГБ, но в практической медицине назначаемый редко.

Хронический психический стресс приводит к нарушению исполнительской дисциплины, т.е. нарушению приверженности больных лечению (комплаентности), что не может не отражаться на эффективности фармакотерапии.

Несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме лечения как ГБ, так и расстройства адаптации, нет рекомендаций для практикующего кардиолога (терапевта, семейного врача), содержащих оптимальные диагностические критерии выявления расстройства адаптации у таких больных. Не сформулирован также единый подход к лечению этой сочетанной патологии. Исследования в данном направлении могут существенно улучшить результаты лечения этой категории пациентов.

Основные научные результаты и их значимость для науки и производства

В рецензируемом исследовании Налётовой О.С. впервые получены данные о распространенности ассоциированной патологии – ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, у больных, проживающих на территории Донбасса.

Исследователем впервые разработан опросник, позволяющий выявить основные причины возникновения расстройства адаптации у больных ГБ II

стадии, находящихся под влиянием длительного психического стресса, обусловленного гражданским конфликтом на Донбассе.

Автором впервые дана оценка уровня комплаентности больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, в зависимости от психического состояния пациентов.

Налётова О.С. впервые предложила комплекс лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, включающий стандартную антигипертензивную терапию, психотерапевтическую коррекцию (аутотренинг и функциональную музыку), а также дополнительное фармакотерапевтическое воздействие (L-аргинин в дозе 0,75 в сутки, двухнедельными курсами).

Автором диссертационного исследования впервые дана оценка функционального состояния эндотелия сосудов и предложен режим дозирования L-аргинина с целью коррекции дисфункции эндотелия у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

В рецензируемой работе впервые дана оценка качества жизни больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, на фоне их комплексного лечения (стандартная антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин).

Налётовой О.С. в настоящем исследовании показано, что отсутствие динамического контроля со стороны врача на протяжении 24 недель приводит к снижению комплаентности и эффективности лечения больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенных Налётовой О.С. исследований о распространенности расстройства адаптации у больных ГБ II стадии, находящихся в условиях гражданского конфликта на Донбассе (хронического психического стресса), позволяют рекомендовать прицельное выявление данного заболевания у лиц, страдающих ГБ, работа которых сопряжена с

большими психическими нагрузками (военнослужащие, работники МЧС, шахтеры и т.д.).

Использованные в ходе исследования психометрические экспресс-методики (шкала Бека (ШБ) для оценки уровня депрессии, Маастрихтский опросник (Maastricht Questionnaire, MQ) для выявления жизненного истощения, а также личностный опросник Айзенка (Eysenck Personality Inventory, EPI) для оценки уровня нейротизма) могут применяться в поликлинических условиях для оценки психического состояния пациентов, с подозрением на расстройство адаптации.

Продemonстрированные в работе 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 у больных ГБ II стадии на функцию эндотелия сосудов позволяют рекомендовать его для использования у всех больных ГБ (при отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости).

Структура и содержание работы

Рассматриваемая диссертационная работа изложена на 252 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 8-и глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы, включающего 363 источника, из которых 228 – отечественных и 135 – зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 45 рисунками и 33 таблицами.

Раздел «Введение» содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования и степень научной разработанности проблемы. В нем приведены цель и задачи работы, ее новизна и научно-практическая значимость, а также методология проводившихся исследований, сформулированы положения, выносимые на защиту, охарактеризованы степень достоверности и апробация результатов исследования.

Глава 1 («Обзор литературы») представлена четырьмя разделами – в первом из них автором проведен детальный анализ отечественной и мировой литературы, посвященной ГБ, как психосоматической проблеме. Во втором разделе дан анализ расстройству адаптации, как реакции на хронический психический стресс и показаны преимущества различных методов психотерапевтического лечения. В третьем разделе представлен анализ литературных сведений о функции и дисфункции эндотелия сосудов; показано значение хронического стресса в развитии дисфункции эндотелия. В завершающем, четвертом разделе автор анализирует психосоматические аспекты низкой приверженности больных ГБ лечению, демонстрируя, что это один из важных, но все еще недостаточно оцененных факторов повышения эффективности антигипертензивной фармакотерапии.

В разделе 2 подробно описаны основные использованные автором материалы и методы диссертационного исследования, дизайн которого расписан достаточно подробно, описание четко структурировано, что дает возможность легко ориентироваться в перечне применяемых материалов и методов.

Для достижения цели исследования был разработан его дизайн, который предусматривал три этапа. На I этапе (скрининг), продолжительность которого составляла 2 недели (0-2 недели), осуществлялось выявление больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

С этой целью было обследовано 1328 больных ГБ II стадии в возрасте 40 - 65 лет; мужчины – 677 человек, женщины – 651. В исследование не включались больные I и III стадией ГБ, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также отказавшиеся от участия в исследовании по разным причинам.

С целью выявления психических расстройств использовалась ШБ. Больным ГБ II стадии (без подписания информированного согласия) на визите неделя 0 предлагалось добровольно пройти оценку по ШБ. Тестирование проводилось 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. Пациентам, которые продемонстрировали уровень депрессии от 10 до 19 баллов, что соответствует значению «ситуационная депрессия», включались в исследование после подписания «Информированного согласия». В дальнейшее исследование не были включены 1112 человек по причине несоответствия критериям включения.

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; были 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 отмечалось 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 ЕРІ – $15,5 \pm 0,3$). 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 были 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 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 на 2-й неделе (исходно для II этапа) визиты к врачу-исследователю осуществлялись на 4-й, 8-й, 16-й и 24-й 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 были 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 свидетельствовали о том, что большинство пациентов относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД $<10-20\%$). У данного контингента больных также выявлялось 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 в 3-й группе больных L-аргинина (750 мг 1 раз/сутки, двухнедельными курсами) и психотерапевтического комплекса (аутотренинг + функциональная музыка) в состав антигипертензивной фармакотерапии обеспечивало 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) было 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 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 (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.

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 отмечалась 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.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из которых 1 монография, 13 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук; 1 статья в Европейском журнале, 9 статей опубликованы самостоятельно.

Автореферат диссертации

Автореферат диссертации оформлен согласно нормативным требованиям. Представленные в нем материалы соответствуют и полностью раскрывают содержание диссертационной работы. Каких-либо замечаний по содержанию автореферата и его оформлению нет.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

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 г. (в редакции от 10.08.2018 г. № 10-45), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Налётова Ольга Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол №2 от 4 октября 2019 года).

Заведующий кафедрой поликлинической
терапии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Александр Данилович Багмет

Подпись А.Д. Багмета заверяю.

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент

Н.Г.Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)

Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону,
переулок Нахичеванский, 29

Телефон: +7 (863) 250-42-00,

факс: +7 (863) 201-43-90

e-mail: okt@rostgmu.ru

сайт: www.rostgmu.ru