

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

**на диссертацию Джоджуа Рамаза Анзоровича на тему «Генетический полиморфизм у молодых больных гипертонической болезнью: особенности клинических проявлений, течения, лечения и прогноза», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

### **Актуальность темы исследования**

Гипертоническая болезнь (ГБ) является доминирующим заболеванием во всем мире независимо от возраста и пола. Около 7 миллионов людей ежегодно умирают во всем мире от высокого артериального давления, что составляет в среднем 13 % всех смертных случаев. Согласно прогноза ВОЗ к 2025 году число заболевших артериальной гипертензией составит 1,5 млрд. человек. В структуре заболеваемости артериальной гипертензией увеличился удельный вес лиц молодого возраста, причем у большинства из них имеет место генетическое наследование заболевания. Известно, что у лиц молодого возраста с ГБ и генетическим полиморфизмом болезнь протекает в более тяжелой форме с ранними признаками поражения органов-мишеней и неблагоприятным прогнозом.

Несмотря на активное изучение именно этого контингента больных в последние годы, вопросы ранней диагностики, лечения и прогноза являются насущными для современной кардиологии. Именно решению этой задачи и посвящено диссертационное исследование Джоджуа Р.А.

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

Автором четко сформулирована цель исследования – изучить некоторые базисные патогенетические механизмы формирования генетически индуцированной ГБ у людей молодого возраста, выяснить

особенности ее клинического течения, оптимизировать лечение и улучшить прогноз путем использования в продолжительном комплексном лечении сеансов гипоксии-гиперокситерапии (ГГТ).

Диссертант сформулировал задачи исследования, которые логично вытекают из поставленной цели. Для их решения соискателем использован комплексный набор современных исследований, среди которых клинические, инструментальные, прогностические, социологические и статистические.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах достаточного клинического материала. Генетическое исследование проведено у 170 больных ГБ. 118 (69,4 %) пациентов с установленным генетическим полиморфизмом включены в основную группу наблюдения. 52 (30,6 %) пациента без генетического полиморфизма вошли в группу сравнения (группа 3).

Представители основной группы в последующем были рандомизированы в две группы наблюдения в зависимости от достижения или не достижения целевого уровня артериального давления (АД). Пациенты группы 1 (n=46) достигли целевого уровня АД, а представители группы 2 (n=72) – нет. В последующем, больные группы 2 в зависимости от проводимого лечения были разделены в две сопоставимые по полу ( $\chi^2=0,39$ ,  $p=0,56$ ), возрасту ( $t =1,92$ ,  $p=0,17$ ) и продолжительности гипертензивного синдрома ( $t =0,45$ ,  $p=0,81$ ) подгруппы (2А и 2Б). Подгруппа 2А (n=35) получала только комбинированное медикаментозное лечение (ингибитор АПФ/сартан, диуретик, антагонист кальциевых каналов, бета-адреноблокатор, ингибитор имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокатор в разных комбинациях), причем объем лечения и количество одновременно принимаемых антигипертензивных средств у них превосходил группу 1 с достигнутыми целевыми значениями АД.

Подгруппа 2Б получала аналогичное медикаментозное лечение, но с 10-ти дневными сеансами ГГТ при помощи аппарата «Тибет-4», «Newlife», Россия. Представители группы 1 не отличались статистически от подгруппы 2А и подгруппы 2Б. Наблюдение было разделено на 2 этапа: на I этапе оценивали первичный статус больных, на II этапе результаты лечения через 1 год. В течение периода наблюдения 10-ти дневные сеансы ГГТ повторяли каждые полгода.

Далее целесообразно кратко охарактеризовать разделы диссертационной работы. Она построена по классическому принципу. Обзор литературы изложен лаконичным научным языком. Он содержит 4 подраздела. В подразделе 1.1 изложены вопросы мультифакторности ГБ как глобальной проблемы. В подразделе 1.2 представлены базовые патогенетические механизмы формирования ГБ. Подраздел 1.3 посвящен вопросам генетического полиморфизма при ГБ. Фактически это базовый подраздел, на материалах которого основывается вся последующая исследовательская работа соискателя. Автором подробно описаны особенности и варианты генетического полиморфизма при ГБ, в том числе проведена ассоциация между генетическим полиморфизмом и формированием гипертрофии левого желудочка, полиморфизмом и риском развития ишемической болезни сердца, полиморфизмом и эндотелиальной дисфункцией, полиморфизмом и нарушениями липидного обмена. Детально описаны гены-кандидаты. В подразделе 1.4 изложено поражение органов-мишеней при ГБ у лиц молодого возраста.

Раздел 2 («Материал и методы исследования») содержит два подраздела. В подразделе 2.1 изложена подробная характеристика пациентов, критерии включения/исключения, рандомизация в группы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза. В качестве контроля использованы показатели у практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Автором представлены этапы исследования, их цели и

назначение. Приведена подробная характеристика базисной патогенетической терапии с указаниями дозировок лекарственных средств, кратности их приема и длительности. В таблицах 2.1-2.2 представлена частота встречаемости генов-кандидатов среди представителей разных групп больных, в том числе и у представителей разного пола. В начале подраздела 2.2 приведена детальная характеристика методов исследования и лечения с указанием лечебно-диагностической аппаратуры. На рисунке 2.3 изображен динамический процесс проведения ГГТ. Все методы исследования современные и адекватны поставленным задачам. В этом же подразделе представлены критерии анализа эффективности лечения, и статистические методы.

Раздел 3 посвящен клинико-лабораторным нарушениям у больных генетически индуцированной ГБ молодого возраста. В нем подробно изложены клинические проявления и жалобы, факторы риска, результаты ЭКГ-исследования, эхокардиографии, суточного мониторирования АД, variability сердечного ритма, липидные параметры, концентрация в сыворотке крови ангиотензина-2, альдостерона, адреналина и норадреналина мочи, показатели функции сосудистого эндотелия, мочевого кислоты крови и ее клиренса. Представленные в табличном виде цифровые параметры проанализированы и сопоставлены с данными литературных источников.

Раздел 4 состоит из 3-х подразделов. Первый из них посвящен гипертрофии левого желудочка как одного из варианта миокардиального ремоделирования. Подраздел 4.2. посвящен изучению нарушений диастолических параметров левого желудочка у больных генетически индуцированным вариантом ГБ. Подраздел 4.3 представлен в виде анализа лабораторных маркеров миокардиального ремоделирования. В каждом из подразделов изложена краткая характеристика изучаемого процесса с выходом в клиническую значимость и прогноз.

Раздел 5 содержит динамику клинико-функциональных изменений в процессе длительного периода наблюдения на фоне использования двух режимов лечения (только медикаментозного и аналогичного, но с сеансами ГГТ). В данном разделе в каждой таблице приведены цифровые параметры до лечения и через 12 месяцев. Соискатель по каждой таблице представил пояснения, данные литературы и свое видение происходящего.

Раздел 6 посвящен сравнительным результатам продолжительного лечения. В табличном виде представлены такие глобальные показатели, как причины плановой и экстренной госпитализации, причины развития рефрактерности к лечению, численность одновременно принимаемых антигипертензивных препаратов, достоверность влияния отдельных антигипертензивных классов на эффективность лечения гипертензивного синдрома, частота достижения оптимального уровня АД на фоне разных медикаментозных комбинаций, приверженность к лечению, причины развития гипертензивных кризов, причины смерти больных. Приведены основные эффекты ГГТ у молодых больных с генетически индуцированной ГБ.

Раздел, посвященный анализу и обобщению результатов исследований написан понятным научным языком и представляет собой анализ и сопоставление полученных результатов.

Выводы диссертации Джоджуа Р.А. содержат цифровые доказательства, полученные в ходе проведения анализа и являются логичным завершением исследования и обоснования целесообразности использования в качестве компонентов комплексной программы сеансов ГГТ, а также доказательству ее эффективности и потенцирования приверженности к лечению при длительном использовании.

Практические рекомендации конкретные и воспроизводимые в реальной клинической практике.

Список литературных источников емкий. Он содержит основные русскоязычные и иностранные ссылки преимущественно за последние 5-7 лет.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Джоджуа Р.А., базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными. Используются авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Новизна научных положений доказана на основании тщательного анализа русскоязычных и англоязычных источников научной литературы. Впервые оценена частота и гендерные особенности встречаемости комбинаций генов-кандидатов у больных молодого возраста с генетически индуцированной ГБ. Впервые оценены клинические и инструментальные изменения у молодых больных генетически индуцированной ГБ. Впервые проанализирована роль базовых патогенетических механизмов в формировании генетически индуцированной ГБ у лиц молодого возраста. Впервые установлены клинические и лабораторные маркеры раннего поражения сердца у молодых больных генетически индуцированной ГБ.

Впервые оценена динамика клинических, инструментальных и лабораторных изменений у молодых больных генетически индуцированной ГБ на фоне двух режимов лечения (медикаментозного и медикаментозного с ГГТ). Впервые проведено сравнение продолжительного лечения и установлено влияние двух режимов терапии на частоту достижения целевого уровня АД, частоту госпитализаций, приверженность к лечению и выживаемость. Впервые установлены предпочтительные комбинации антигипертензивных средств, позволяющие достичь максимальной антигипертензивной эффективности и кардиопротекции.

#### **Полнота представления материалов диссертации в опубликованных научных работах и автореферате**

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, в том числе, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объём диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Замечания**

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникли непринципиальные замечания и пожелания:

1. Вывод 5 перегружен цифровой информацией.

2. Подраздел 1.3 обзора литературы перенасыщен специфической генетической информацией, имеющей скорее теоретическое, а не практическое отношение к рассматриваемой проблеме.

В порядке обсуждения, хотелось бы получить ответы диссертанта на следующие **вопросы:**

1. Поч

ему гиперурикемия рассматривается в качестве фактора риска у молодых пациентов генетически индуцированной гипертонической болезнью?

2. Какие классы антигипертензивных средств с Вашей точки зрения являются патогенетически обоснованными у обследованной категории больных?

### **Заключение**

Диссертационная работа Джоджуа Рамаза Анзоровича на тему «Генетический полиморфизм у молодых больных гипертонической болезнью: особенности клинических проявлений, течения, лечения и прогноза» посвящена актуальной проблеме современной кардиологии и является полностью завершенным научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, патогенетической направленности, практическому значению, методическому и методологическому уровню работа Джоджуа Р.А. соответствует критериям, установленным п.2.2 «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 диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а

