

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор
ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России
д.м.н. проф., чл.-корр. РАН



О.П. Ковтун О.П. Ковтун

21 января 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Агафоновой Татьяны Юрьевны на тему: «Идиопатическая артериальная гипотензия у молодых женщин: клинические и патогенетические особенности функционирования сердечно-сосудистой системы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Европейское общество кардиологов (ESC) в настоящее время считает низкое артериальное давление, как и артериальную гипертензию, фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а широкая распространенность низкого артериального давления делает проблему весьма актуальной. Значительная разница в частоте встречаемости артериальной гипотензии, приводимая разными авторами, обусловлена неоднородностью изучаемого контингента по полу, возрасту, социальной активности. Наряду с этим к трудностям изучения данного вопроса относится отсутствие общепринятых критериев хронической артериальной гипотензии: исследователями используется диапазон систолического давления 105-90 мм рт. ст. и ниже,

диастолического давления - ниже 60 мм рт. ст.

Тем не менее, распространенность идиопатической артериальной гипотензии у лиц зрелого возраста, достигающая при суточном мониторинге 56%, является впечатляющей. Ряд исследований показал, что хроническая артериальная гипотензия сопровождается не только снижением системного, но и локального кровотока, признаками гипотрофии сердца, изменением кардиальной гемодинамики. В качестве следствия уменьшения скорости кровотока, авторы описывают симптомы неудовлетворительной переносимости физических нагрузок, далее социально-психологическую дезадаптацию, когнитивные нарушения. Вместе с тем ряд авторов отмечают наличие адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы при гипотензии, направленных на поддержание адекватного кровотока, в первую очередь, головного мозга. Однако данные механизмы изучены недостаточно, особенно у молодых женщин, которые чаще других пациентов отмечают снижение качества жизни, ассоциированное с идиопатической артериальной гипотензией.

Одной из очевидных причин снижения качества жизни пациентов с идиопатической артериальной гипотензией считается субъективная симптоматика, которая представляется по литературным данным очень разнородной, и сопровождает около 70% женщин с артериальной гипотензией. С другой стороны, около трети случаев первичного хронического низкого давления не имеет клинических проявлений. С этой точки зрения изучение проблемы артериальной гипотензии имеет сходство с историей исследования артериальной гипертензии – пациентам с гипертензией, не предъявляющим жалоб, медикаментозная коррекция не назначалась. Во многом такой позиции способствовало отсутствие единой классификации идиопатической артериальной гипотензии и знаний о взаимосвязи последней с активностью автономной нервной системы. Игнорирование медицинских проблем у молодых женщин с низким

артериальным давлением сопровождается снижением трудоспособности и способствует социальному одиночеству.

Таким образом, несмотря на некоторое количество накопленных к настоящему времени данных о распространенности, этиологии, патогенезе, субъективных и объективных симптомах идиопатической артериальной гипотензии, а также о попытках немедикаментозной и медикаментозной коррекции низкого артериального давления, дальнейшее изучение данной проблемы с целью определения критериев диагностики, показаний к назначению лечения остается актуальным. В связи с этим, диссертационную работу Т.Ю. Агафоновой, посвященную комплексной оценке ремоделирования и адаптации сердечно-сосудистой системы в условиях хронической гипотензии, а также патогенетическому обоснованию терапии, следует считать актуальной и практически значимой.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна работы заключается в том, что впервые всесторонне изучена картина ремоделирования всех компонентов сердечно-сосудистой системы при идиопатической артериальной гипотензии, включая показатели геометрии сердца, артерий, вен различных областей тела, а также скоростные параметры внутрисердечного, экстракраниального и периферического кровотока.

Автором было показано, что при хронической гипотензии происходит уменьшение массы миокарда, размеров камер, внутрисердечной гемодинамики, толщины стенок и диаметра периферических сосудов и скорости кровотока. Впервые выделены два типа ремоделирования сердца, связанных с различными показателями вегетативного индекса.

На основе комплексного изучения реакции компонентов сердечно-сосудистой системы на физиологические стрессы в работе описаны признаки дезадаптации сердца, сосудистого русла при идиопатической артериальной гипотензии, в том числе дисрегуляция экстракраниального кровотока,

диастолическая дисфункция миокарда, проявления хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Автором были систематизированы клинические симптомы идиопатической артериальной гипотензии, получившие патогенетическое обоснование результатами нагрузочных проб, и выделен ранее не описанный субъективный признак – ноктурия.

Автором проведена комплексная оценка функционирования системы «кровь-сосудистая стенка», основанная на изучении морфологии эритроцитов, реологии цельной крови и их связи с ультразвуковыми параметрами сердечно-сосудистой системы. Выявленный пойкилоцитоз отражает единый процесс ремоделирования системы циркуляции крови при гипотензии.

На основе связи ремоделирования сердечно-сосудистой системы, клинической картины и показателей вегетативного индекса, обосновано и реализовано экспериментальное применение М-холинолитика при идиопатической артериальной гипотензии, создана классификация данного состояния, определены показания к терапии.

Степень обоснованности и достоверности основных результатов, положений и выводов

Диссертация основана на результатах обследования 432 молодых женщин, направленных в поликлинику ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России с целью медицинского осмотра для допуска к занятиям физической культурой. В результате первичного отбора и реализации критериев исключения выделены 289 женщин с первичной артериальной гипотензией и 143 женщины с нормальным артериальным давлением, вошедшие в группу сравнения. Указанная выборка является вполне репрезентативной.

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); на Всероссийской научно-практической конференции

«Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение» (Пермь, 2019); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Республика Узбекистан, Ташкент, 2019); VIII международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2019); II международном конгрессе по эхокардиографии «Эхо белых ночей -2018» (Санкт-Петербург, 2018); конгрессе "Сердечная недостаточность' 2018" (Москва, 2018); научно-практической конференции «Наука сегодня: опыт, традиции, инновации». (Вологда, 2018); XIII Международной научной конференции «СпортМед–2018» (Москва, 2018); XIV Всероссийском конгрессе "Артериальная гипертония 2018: на перекрестке мнений" (Москва, 2018); VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2017); 57 ежегодной сессии РКНПК (Москва, 2017); Международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2017); IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в образовании и медицине» (Махачкала, 2017); X Республиканской научно-практической конференции врачей-неврологов Северо-Западного Федерального округа РФ «Актуальные проблемы неврологии» (Сыктывкар, 2017); V Евразийском кардиологическом конгрессе (Бишкек, 2017); X Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2017» (Москва, 2017); X Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2017» (Москва, 2017); научной сессии ПГМУ (Пермь, 2017); IX Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии – 2016» (Москва, 2016); конгрессе «Сердечная недостаточность» (Москва, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Физическая культура, спорт, туризм»: науч.-метод. сопровождение (Пермь, 2016).

В целом, по результатам исследования опубликовано 64 печатные работы, в том числе 1 монография, 25 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Таким образом, представленный в диссертации материал по своему объему и набору использованных современных информативных методов

исследования вполне адекватен цели и задачам исследования. Выводы и положения, выносимые на защиту, конкретны. Логично вытекают из обобщения полученных автором данных с учетом мирового опыта проработки темы исследования. Достоверность полученных результатов определяется, помимо достаточного объема выборки, формированием основной группы и группы контроля, использованием методов современных обследования, применением адекватных методов статистической обработки.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автором работы существенно расширены представления об идиопатической артериальной гипотензии, о ее клинических проявлениях, ремоделировании и адаптации системы кровообращения, возможностях медикаментозной терапии.

В работе приведены и обоснованы новые критерии идиопатической артериальной гипотензии по уровню артериального давления и клинической симптоматике, характеризующие данное состояние как заболевание.

Автором предложен алгоритм обследования молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией, нацеленный на выявление наиболее ранних признаков ремоделирования и проявлений дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Обосновано включение в указанный алгоритм не только осмотров врачей специалистов для исключения вторичного характера гипотензии и статического ультразвукового исследования сердца и сосудов, но и применение наиболее информативных нагрузочных проб – пробы с ортостазом, реактивной гиперемией или холодной иммерсией.

Продемонстрирована патогенетически обоснованная возможность применения медикаментозной коррекции идиопатической артериальной гипотензии пероральным М-холинолитиком. Предложена практикоориентированная классификация идиопатической артериальной гипотензии, определены целевые уровни артериального давления и показания для медикаментозного лечения.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ научной литературы для определения цели и задач исследования, в достаточном количестве отображены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, самостоятельно осуществлен отбор молодых женщин для включения в исследование. Автором проведены основные методологические исследования для достижения цели и решения задач работы, осуществлялся контроль за состоянием пациентов при экспериментальном лечении М-холинолитиком, анализ и обобщение полученных результатов, проведение их статистической обработки, формулировка выводов и практических рекомендаций, что, в целом, позволило написать диссертацию.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО СевКавГА Минобрнауки России, а также в лечебно-диагностический процесс поликлиник г. Перми и ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю».

Помимо этого, результаты исследования могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе на кафедрах вузов, занимающихся вопросами физической культуры и спорта, при подготовке и усовершенствованию специалистов по терапии, кардиологии, неврологии, акушерству и гинекологии, флебологии, при подготовке учебной и учебно-методической литературы, в работе специалистов практического здравоохранения.

Оценка содержания работы, ее завершенности и замечания

Диссертация представляет собой однотомный труд, изложена на 239 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав описания

результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 117 таблицами и 13 рисунками. Список литературы содержит 301 источник (155 русскоязычных и 146 зарубежных).

Во введении автор обосновывает выбор темы, ее актуальность, формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Методологию и методы исследования, а также основные положения, выносимые на защиту; характеризует свой личный вклад в исследование, степень достоверности и апробацию полученных результатов.

В первой главе представлен обзор литературы, содержащий подробный анализ иностранных и отечественных работ, посвященных проблеме идиопатической артериальной гипотензии, обусловленной ее широким распространением и существенным влиянием на качество жизни социально активного контингента. Завершением данной главы явилось обоснование необходимости дальнейших исследований в данной области медицинских знаний и их направление.

Во второй главе (материал и методы исследования) представлены этапы формирования обследуемого контингента, критерии исключения, численность групп, которая явилась достаточно репрезентативной для адекватной статистической обработки результатов исследования. В этой же главе автор подробно описывает дизайн исследования, использованные клинические и лабораторно-инструментальные методы обследования, методику нагрузочных тестов, а также методы статистической обработки данных.

В третьей, четвертой, пятой и шестой главах приводятся результаты собственных исследований. Третья глава посвящена клиническому обследованию молодых женщин. Подробно анализируются данные о нормальности распределения показателей артериального давления в изучаемых группах, частота встречаемости субъективных симптомов,

особенности образа жизни, признаки сердечно-сосудистой недостаточности; проводится оценка умственной продуктивности и утомляемости в нагрузочном тесте. В четвертой главе проводится оценка структурно-функциональных показателей сердца, экстракраниального и периферического сосудистого русла при разном уровне артериального давления, обсуждаются особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы в зависимости от вегетативного индекса при идиопатической артериальной гипотензии, а также описываются данные реологии крови и морфологии эритроцитов. Пятая глава представлена результатами нагрузочных проб, их влиянием на ключевые эхокардиографические показатели и параметры ангиосканирования. Шестая глава содержит итоги экспериментального вмешательства с применением перорального М-холинолитика при идиопатической артериальной гипотензии.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, хорошо иллюстрирована, имеет классическую структуру, выполнена на современном методическом уровне, написана хорошим литературным языком. Восемь выводов отражают основные результаты работы, соответствуют целям и задачам, органично вытекают из материалов диссертации. Список литературы составлен по библиографическим правилам.

В автореферате в полной мере отражены основные положения диссертации. По материалам исследования опубликовано 64 работы, 25 из них - статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации результатов научных исследований, а также 1 монография.

Таким образом, изучение фактического материала диссертации показало, что исследование проведено адекватными методами, полученные данные достоверны, их объем, качество и способы статистической обработки достаточны для решения поставленных задач.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет.

Имеется несколько вопросов.

1. Проводилось ли СМ АД для верификации гипотонии?
2. Как Вы считаете, выявление у 6% пациенток основной группы экстрасистолии может трактоваться как электрофизиологическая особенность гипотонии?
3. Какие рекомендации использованы для назначения М холиномиметиков? Правомерны ли выводы об эффективности лечения и практические рекомендации, сформулированные на основании однократного приема препарата «Бекарбон»?

Заключение

Диссертационная работа Агафоновой Татьяны Юрьевны на тему «Идиопатическая артериальная гипотензия у молодых женщин: клинические и патогенетические особенности функционирования сердечно-сосудистой системы», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук профессора В.М. Баева, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение одной из важных проблем современной кардиологии – диагностика и лечение идиопатической артериальной гипотензии у молодых женщин, а именно разработаны новые теоретические и практические положения о сути ремоделирования и дезадаптации сердечно-сосудистой системы при идиопатической артериальной гипотензии, лежащих в основе ее клинических проявлений, что позволяет определить критерии идиопатической артериальной гипотензии как морбидного состояния, патогенетически обосновать медикаментозную терапию, что, в совокупности, можно квалифицировать как крупное научное достижение.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке

