

## Отзыв

официального оппонента профессора, д.м.н. Сигитовой Ольги Николаевны на диссертационную работу Ивлева Евгения Николаевича на тему: «Клиническое обоснование и оценка эффективности антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией, находящихся на программном гемодиализе», представленную на соискание учёной степени кандидата наук в диссертационный совет Д 208.067.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.01.05 – кардиология.

**Актуальность диссертационной работы.** Последние десятилетия характеризуются устойчивым продолжением интенсивности нарастания болезней цивилизации. К ним принадлежат артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП). Оба этих заболевания грозны своими осложнениями, а при их сочетании осложнения усугубляются, приводя к значительному ухудшению качества жизни и увеличению фатальных исходов. Сочетание АГ с осложнениями ХБП (вторичной гиперпаратиреоз, анемия, гиперлипидемия) создаёт огромные трудности при лечении пациентов, поэтому подбор адекватной антигипертензивной терапии и методов оценки её эффективности является сложной задачей.

В последние годы совершенствование программного гемодиализа и лекарственной терапии пациентов с хронической болезнью почек способствовало увеличению продолжительности жизни больных, в связи с этим изучение различных показателей белкового, костно-минерального метаболизма и оценка качества жизни приобретают всё большую значимость. Вопросы изучения качества жизни совместно с оценкой антигипертензивной терапии у больных, получающих лечение программным гемодиализом, на сегодняшний день являются современными и малоизученными.

Представляет интерес оценка эффективности антигипертензивной терапии с позиции ее влияния на дестабилизацию клеточных мембран, отражающую ранний, доклинический этап повреждения органов-мишеней. В доступной литературе подобные работы, посвященные оценке антигипертензивной терапии у больных ХБП 5 стадии, практически отсутствуют.

Таким образом, выявление клинических особенностей течения артериальной гипертензии у пациентов с хронической болезнью почек 5 диализной стадии, исследование комплекса клинико-метаболических параметров и качества жизни для оценки эффективности антигипертензивной терапии является актуальным и перспективным. Решению указанных вопросов посвящена настоящая диссертационная работа.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.** Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обуславливаются достаточным объёмом проведённых исследований, использованием современных, адекватных поставленной цели и задачам методов клинической и лабораторной диагностики. Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, сформулированы корректно, имеют несомненное научное и практическое значение.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Исследование проведено с включением 248 больных, находящихся на программном гемодиализе, что является генеральной совокупностью пациентов в Удмуртской Республике (гг. Ижевск, Глазов, Воткинск, Сарапул, Можга). Статистический анализ выполнялся согласно классическим параметрическим и непараметрическим методикам, применяемым в медико-биологической статистике с использованием компьютерной обработки. Полученная в результате статистического анализа

информация позволила автору получить важные результаты для интерпретации данных.

Данная диссертационная работа является одним из немногих клинических исследований, посвященных комплексной оценке антигипертензивного лечения крайне тяжелой категории диализных пациентов, включающей клинические, метаболические показатели и параметры качества жизни.

В представленной работе показана высокая распространённость АГ у больных ХБП 5 стадии и её связь с длительностью диализной терапии. У пациентов с ХБП 5д стадии выявлены нарушения суточного ритма в форме недостаточного ночного снижения: non-dipper и night-peaker.

В данной работе впервые у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, исследованы особенности электрофоретической подвижности эритроцитов, отражающие нарушения функции клеточных мембран. Установлено, что бóльшим изменениям подвергается параметр средней амплитуды колебания эритроцитов, на который отрицательно влияют поликистозная болезнь почек, наличие и степень артериальной гипертензии, длительность диализа от 1 до 6 лет.

Установлено, что у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, снижение качества жизни наблюдается в основном в шкалах, отражающих физический компонент. На показатели качества жизни и уровень депрессии негативное влияние оказывают длительность диализной терапии, возраст, этиология ХБП, уровень АД, класс антигипертензивных препаратов и их сочетание.

У пациентов с АГ, находящихся на программном гемодиализе, автором выявлены разнонаправленные изменения ряда метаболических параметров, электрофоретической подвижности эритроцитов в зависимости от комбинаций различных классов антигипертензивных лекарственных препаратов. Показано, что при использовании тройной комбинации ( $\beta$ -адреноблокатор, блокатор медленных кальциевых каналов, агонист  $I_1$ -

имидазолиновых рецепторов) наблюдались более оптимальные значения азотистого и костно-минерального обмена.

**Значимость для науки, практики выводов и рекомендаций.** Научные выводы и практические рекомендации являются логичным следствием основных научных положений диссертации, достаточно обоснованны, характеризуются новизной и представляют значимость как для науки, так и для практики. Представленные данные о частоте АГ в зависимости от длительности диализа, особенностей качества жизни и выраженности депрессии позволяют улучшить оказание медицинской помощи и внести коррективы в систему наблюдения за гемодиализными больными. Совокупность полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных позволит расширить и углубить представления о влиянии на эти параметры применяемой антигипертензивной терапии. Результаты проведённого исследования позволяют кардиологу, нефрологу и терапевту получить представление об индивидуализации антигипертензивной терапии у пациентов с ХБП 5 стадии.

**Содержание диссертации, её завершённость, подтверждение публикаций автора в научной печати.** Диссертация Иевлева Е.Н. написана в традиционном стиле. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, состоящего из 287 источников, из них отечественных – 137 и иностранных – 149, и содержит два приложения. Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами, 10 рисунками.

Во введении автор аргументировано обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научную новизну и практическую значимость.

В 1 главе автор раскрывает современное состояние проблемы артериальной гипертензии у больных ХБП 5 стадией. Автор анализирует

данные литературы последних лет об особенностях клиники и патогенеза АГ у гемодиализных больных и указывает на большие трудности, возникающие при подборе антигипертензивной терапии. В данной главе рассматриваются особенности всех имеющихся классов антигипертензивных препаратов в аспекте их применения у больных ХБП: влияние на уровень и профиль артериального давления, плеiotропные эффекты, воздействие на истинные и суррогатные конечные точки.

Во главе 2 представлены дизайн исследования, подробная характеристика теоретического и клинического разделов исследования. Приводится характеристика групп в зависимости от уровня артериального давления и применяемой антигипертензивной терапии. Представлены данные о сопутствующей патологии. Описаны современные клинические и лабораторные методы диагностики, которые использовались в исследовании. Представлены методы статистической обработки полученных данных.

В главах 3, 4 и 5 приведён собственный фактический материал. Глава 3 посвящена анализу особенностей клиники, показателей электролитного и фосфорно-кальциевого обмена у больных, находящихся на программном гемодиализе. Автор получил данные о клинических проявлениях АГ и особенностях нарушений метаболизма в зависимости от длительности диализного периода и степени повышения АД у больных ХБП 5 стадии. Изучены взаимосвязи отдельных параметров метаболизма с показателями артериального давления. Представлены данные об особенностях структурно-функциональных нарушений мембран эритроцитов у гемодиализных пациентов на основании электрофоретической подвижности эритроцитов. Приведены подробные данные об особенностях качества жизни с использованием специфического опросника KDQOL-SF™ и выраженности депрессии у больных ХБП 5 стадии.

В главе 4 и 5 представлены результаты клинического исследования влияния разных классов антигипертензивных препаратов на качество жизни и уровень депрессии. Автор, используя непараметрические методы,

показывает, что применение моно- и комбинированной антигипертензивной терапии по-разному влияет на костно-минеральный и азотистый обмен, на показатели электрофоретической подвижности эритроцитов, а также на качество жизни и выраженность депрессии.

В заключении автором обобщаются результаты собственного исследования и данные литературы, раскрываются возможности оптимизации антигипертензивной терапии у гемодиализных больных.

Выводы диссертации обоснованы, логически следуют из представленного и обработанного фактического материала диссертации. Практические рекомендации вытекают из полученных в исследовании результатов. Они сформированы на основании собственного опыта наблюдения за больными артериальной гипертензией, находящихся на программном гемодиализе и будут способствовать улучшению эффективности антигипертензивной терапии с позиции улучшения показателей белкового, костно-минерального метаболизма и повышения качества жизни.

По материалам работы опубликовано 26 научных работ в сборниках и журналах, в том числе 11 (из них 2 статьи) в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций по медицине. В автореферате изложены основные данные диссертации, он полностью отражает её содержание.

Замечаний принципиального характера по диссертационной работе нет. В порядке обсуждения хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Поскольку конечная цель оптимизации антигипертензивной терапии у пациентов с хронической болезнью почек, в том числе и на диализной стадии, состоит в снижении сердечно-сосудистого риска и смертности с позиции достижения целевого уровня АД, почему Вы изучали

антигипертензивную терапию в аспекте особенностей метаболизма и качества жизни без взаимосвязи с данными показателями?

2. Уточните пожалуйста, как структурно-функциональные нарушения мембран эритроцитов, изученные по электрофоретической подвижности эритроцитов, взаимосвязаны с клиническими проявлениями, метаболическими эффектами, качеством жизни, проанализированными в Вами в данном исследовании, и какую роль (диагностическую, прогностическую) они могут иметь в клинической практике?
3. Выявленные нарушения костно-минерального обмена у наблюдаемых диализной когорты пациентов Вы связываете с эффектами различных комбинаций антигипертензивной терапии, а не являются ли они отражением тяжести гиперпаратиреоза и/или недостаточности его коррекции?

**Заключение:** Диссертационная работа Иевлева Евгения Николаевича, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему «Клиническое обоснование и оценка эффективности антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией, находящихся на программном гемодиализе», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Казаковой И.А., является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи кардиологии: дополняющие сведения о клинике артериальной гипертензии, особенностях индивидуального подхода к лечению артериальной гипертензии с учётом показателей качества жизни, депрессии и метаболических параметров у пациентов с ХБП 5 диализной стадии.

Диссертация по своей актуальности и методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям ВАК министерства образования и науки РФ (п.9 «Положения о порядке

присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., предъявляемым к кандидатским диссертациям), а соискатель заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

### Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики №1 ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации и Республики Татарстан  
420012, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.,  
тел. (843) 236-06-52,  
[rector@kgmu.kcn.ru](mailto:rector@kgmu.kcn.ru)

Ольга Николаевна Сигитова

«14» февраля 2017

Подпись д.м.н. Сигитовой О.Н. заверяю



Подпись <u>проф. О.Н. Сигитова</u>	заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <u>О.П. Радченко</u>	
«14» февраля	2017 г.