ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой физической и реабилитационной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ Абрамовича Станислава Григорьевича на диссертационную работу Хассабаллы Рахма Фахрелдина Мохамеда «Сульфидная бальнеопелоидотерапия в санаторно-курортном лечении пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом», представленной в объединенном диссертационном совете Д 999.23102 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном учреждении «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность работы определяется высокой значимостью для системы здравоохранения выбранных в качестве объекта изучения нозологий – артериальной гипертензии (АГ) и предиабета. Распространенность АГ среди популяции взрослого населения России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 30-45%. В свою очередь, по данным эпидемиологического исследования NATION, распространенность предиабета в России - 19,3% среди лиц в возрасте 20-78 лет при ее оценке по уровню гликированного гемоглобина с 5,7-6,4%. Важно отметить, что предиабет является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Контроль артериального давления (АД), наряду с контролем липидов и глюкозы крови, составляет основу комплексного подхода к лечению больных АГ и предиабетом. В рамках терапевтических стратегий ведения пациентов с коморбидной патологией, таких как АГ и предиабет, наряду с рекомендованными медикаментозными методами широко внедряются немедикаментозные методы лечения. Богатые природные лечебные ресурсы и ряд физических факторов предоставляют возможность воздействовать не

только на ключевые звенья механизмов прогрессирования артериальной гипертензии, но и на метаболические факторы риска.

Следует отметить, что фундаментальных комплексных исследований влияния сероводородной бальнеотерапии на состояние гемодинамики, микроциркуляции, вегетативное обеспечение, адипокиново-цитокиновый и клинический статус больных АГ и предиабетом недостаточно. Сероводородная бальнеотерапия представляется потенциально перспективной немедикаментозной лечебной технологией, так как сероводород является одним из четырех газотрансмитеров, комплексно влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы и метаболизм, что продемонстрировано в ряде предшествующих клинических и экспериментальных исследований.

Диссертационная работа Хассабаллы Рахма Фахрелдина Мохамеда посвящена научному обоснованию целесообразности применения сульфидной бальнеопелоидотерапии у пациентов с АГ и пердиабетом и является весьма перспективным и актуальным исследованием.

Научная новизна работы

Автором представлены результаты исследования, обладающие научной новизной. В экспериментальной части работы, выполненной на белых зрелых крысах с ожирением с проведением иммуногистохимического исследования, было убедительно показано, что применение курса общих сероводородных ванн и комбинации сероводородных ванн и иловых сульфидных аппликаций вызывает липолитический эффект в висцеральных жировых депо (сальнике) и сердце (эпикардиальный слой жира), стимулирует развитие фиброзной ткани в сальнике и неоангиогенез, преимущественно в субэпикардиальных слоях миокарда.

В результате клинического этапа исследования впервые продемонстрировано, что у больных АГ и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением 2-х недельного курса общих сульфидных ванн и иловых сульфидных аппликаций на зоны жировых депо наблюдается перераспределении жировых депо, что подтверждается отсутствием в динамике вмешательства достоверных изменений веса тела и индекса массы тела и значимое уменьшение величины окружности талии и толщины эпикардиального жира по данным ультразвукового исследования сердца. Кроме того, впервые при использовании комплексного лечения с включением сероводородной бальнеотерапии была изучена динамика адипо-цитокинового паттерна, включающего лептин, васклуоэндотелиальный

фактор роста, трансформирующий фактор роста бетта 1, инсулин и С-пептид. После двух недельного курса сульфидной бальнеотерапии наблюдалось снижение сывороточного васклуоэндотелиального фактора роста и лептина, а также увеличение трансформирующего фактора роста бетта 1, что объясняет ряд клинических эффектов.

Автором было доказано, у пациентов с АГ и предиабетом после двух недельного курса сульфидной бальнеотерапии наблюдается нормализация суточного профиля артериального давления, что подтверждается данными оценки динамики показателей суточного мониторирования артериального давления в виде уменьшения индекса времени гипертензии по систолическому артериальному давлению за сутки, по систолическому и диастолическому артериальному давлению в ночные часы, а также среднего значения диастолического артериального давления ночью.

В представленном исследовании у пациентов с АГ и предиабетом на фоне комплексного лечения с включением сероводородной бальнеотерапии отмечалось значимое улучшение импедансометрических показателей гемодинамики, характеризующих податливость аорты: максимальной объёмной скорости оттока крови, конечной систолической податливости артериальной системы, контрактильности миокарда, пиковой мощности изгнания на фоне снижения среднего АД. Данное исследование было выполнено на аппарате Эскулап с помощью модифицированной грудной тетраполярной реополикардиографии.

Соискателем впервые изучено влияние сульфидной бальнеотерапии больных АГ и предиабетом на состояние кожной микроциркуляции. Были отмечены позитивные изменения состояния эндотелиального и нейрогенного контура кожного микрокровотока, что нашло подтверждение результатами оценки динамики кожной температуры. Впервые установлена общая закономерность, связанная с наличием взаимосвязи величины систолического и диастолического артериального давления в ночные часы с показателями кожного микрокровотока.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Полученные данные исследования весьма значимы для науки.

Автором обоснована эффективность лечебного комплекса для терапии пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом, состоящий из 8 общих сероводородных ванн и 7 сеансов аппликаций иловой сульфидной грязи Суксунского озера на зоны проекции жировых депо. На основании

этого предложено включать санаторно-курортное лечение пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом в комплекс амбулаторной реабилитации.

На основании данных по анализу кожного микрокровотока и адипокинового статуса автор предлагает разработать систему прогнозирования эффективности сульфидной бальнеотерапии у больных с АГ и предиабетом.

В исследовании показано, что у больных с АГ и предиабетом исходный анализ состояния микроциркуляции позволяет прогнозировать результат применения сульфидной бальнеотерапии с позиций влияния на профиль артериального давления, вегетативное обеспечение и ряд лабораторных показателей.

При этом, предикторная направленность показателей, характеризующих кожный микрокровоток является разнонаправленной. Амплитудные значения исходных показателей эндотелиального контура регуляции микроциркуляции негативно взаимосвязаны с результатами лечения – более высокими значениями сывороточной концентрации инсулина, активности симпатической нервной системы и худшим профилем диастолического артериального давления ночью.

Исходные параметры миогенного контура регуляции микроциркуляции - интегральный коэффициент и амплитуда колебаний температуры кожи на нагрев, коррелируют с более высокими значениями показателей неспецифического воспаления, активностью симпатической нервной системы и большими значениями систолического артериального давления днем и ночью, в то время как амплитудная реакция в период охлаждения – со снижением симпатической активности и систолического артериального давления после лечения. Исходные значения интегрального коэффициента нейрогенного контура регуляции взаимосвязаны с лучшими параметрами систолического и диастолического артериального давления ночью и меньшей концентрацией инсулина после бальнеотерапии.

Кроме того, выявлена прямая взаимосвязь исходных концентраций в сыворотке крови инсулина и индекса времени гипертензии по систолическому артериальному давлению ночью, а также С пептида и вариабельностью систолического артериального давления днем после проведенного курса сульфидной бальнеотерапии.

В связи с относительной простотой использования, а также возможностью оценки ряда дополнительных функциональных характеристик работы сердца автором предлагается применять метод полиреокардиографию для контроля эффективности сероводородной бальнеотерапии у больных АГ и предиабетом.

Достоверность и обоснованность научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается критическим анализом современной отечественной и зарубежной научной литературы. Проведенный предварительно эксперимент, обосновал возможность выполнения клинического этапа исследования. Использованный дизайн и исследовательские иммуногистохимические методы исследования эксперимента являются адекватными поставленным задачам.

При проведении клинического этапа исследования предварительно определен объем выборки для достижения мощности 95%, который составил 71 пациент. В исследовании приняло участие 84 пациента с АГ и предиабетом. Проведено простое, сравнительное, рандомизированное проспективное исследование. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается соблюдением принципов доказательной медицины (рандомизация, формирование группы сравнения и вмешательства); использованием современных, информативных и адекватных задачам работы лабораторных и инструментальных методов исследования; современных компьютерных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации логично и обоснованно вытекают из результатов исследования, соответствуют сформулированной цели и задачам работы. Научные положения аргументированы и доказательны. Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют полученным данным, имеют важное научно-практическое значение для восстановительной медицины и курортологии. Результаты исследования доложены и одобрены на научных конференциях различного уровня.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

С учетом актуальности, сформированной цели и задачам исследования, примененным методам диагностики и лечения имеется соответствие с п.п. 1,2,4 формулы специальности «3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация».

Личный вклад автора в получении изложенных результатов

Автором был разработан дизайн и гипотеза исследования. Самостоятельно составлена анкета – участника исследования для пациента, EXEL – таблицы для систематизации данных исследования. Автором лично проведена выборка больных с учетом критериев включения и невключения, их рандомизация в группы сравнения и вмешательства. Сбор жалоб и анамнеза, полное клиническое обследование больных, организация проведения и интерпретация лабораторных и инструментальных исследований выполнены самостоятельно. Автор лично формировал базу данных и проводил статистическую обработку результатов исследования. Все публикации по теме исследования, автореферат и, собственно, диссертацию соискатель подготовил самостоятельно.

Сведения о внедрении и предложении, о дальнейшем использовании полученных результатов

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе ЗАО курорт Ключи. Материалы работы применяются при обучении врачей в рамках национального проекта подготовки врачей физической и реабилитационной медицины и студентов по дисциплине факультетская терапия на кафедре «Факультетской терапии №1» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России), а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического, кардиологического профиля, а также врачей физиотерапевтов.

Сведения о полноте публикаций и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ, в том числе 3 статьи, входящих в перечень изданий, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (отрасль науки – биологические)», из них 1 статья опубликована в журнале, включенный в базу Scopus. Материалы опубликованных статей полностью соответствуют содержанию диссертации.

Результаты, полученные в ходе исследования были представлены на международном конгрессе «Здравница» 2022, XII Международном форуме кардиологов и терапевтов (21-23 марта 2023 года). Москва, VI Инновационном Петербургском медицинском форуме «Медицина 2023 – наука, инновации и практика» (18-20 мая 2023).

Содержание работы

Диссертационная работа содержит 203 страницы текста, набранных компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, пять глав, включающие обзор литературы, материалы и методы, три главы посвящены анализу полученных результатов и их обсуждению, далее представлены заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы состоит из 249 источников, из них 207 - иностранная литература, 42 – российские авторы.

Во **введении** дана актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы в лечебную практику, а также указаны объем и структура диссертации.

Глава, посвященная современным представлениям по изучаемой проблеме (**обзор литературы**), написана хорошим литературным языком и достаточно полно отражает предшествующие научные изыскания. В данной главе уделено внимание значению АГ и предиабета, как факторам кардиоваскулярного риска, показано место современной бальнеотерапии в лечении данной коморбидной патологии, в том числе рассмотрена концепция гормезиса. Отдельное внимание сфокусировано на биологических эффектах сероводорода, в том числе и с позиций влияния на сердечно-сосудистую систему и углеводный обмен, уделено внимание проблеме ожирения и значению висцеральных жировых депо. Также в данной главе изложено состояние проблемы изучения микроциркуляции для клинической практики.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Дизайн работы обеспечивает решение обозначенных в работе задач. Объем наблюдений достаточен и рассчитан с помощью online-калькуляторов расчета ошибки выборки и расчета достаточного размера выборки. Описанные методы исследований и способы статистической обработки являются современными и адекватны для решения поставленных задач.

Главы, посвященные изложению и обсуждению полученных автором собственных данных, понятны и хорошо воспринимаются при чтении, текстовый материал дополняют таблицы, содержащие статистически обработанные количественные характеристики регистрируемых процессов; каждая глава содержит резюме.

В третьей **главе** изложены результаты экспериментального этапа исследования, обоснована целесообразность его проведения. Данные представлены в виде таблиц, фото препаратов и их описания. Результаты, изложенные в данной главе, дополняют и разъясняют фундаментальную сущность полученных в последующем данных клинической части исследования.

В четвертой главе приводятся данные клинического этапа исследования, посвященного влиянию сульфидной бальнеотерапии на клинический статус, качество жизни, состояние питания с оценкой висцеральных жировых депо, суточный профиль АД, а также адипокиново - цитокиновый паттерн у больных АГ и предиабетом.

В пятой главе описаны результаты исследования, посвященные состоянию макро и микрогемодинамики, а также вегетативного обеспечения работы сердечно-сосудистой системы на основании суточного мониторирования ЭКГ и вариабельности сердечного выброса у пациентов с АГ и предиабетом.

В **«Заключении»** автор подводит итог и обобщает полученные результаты в сопоставлении с результатами исследований других авторов. Сформулированные выводы отвечают на поставленные исследовательские задачи.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы, хорошо иллюстрирован, содержит все необходимы рубрики.

В целом, положительно характеризуя оппонируемую диссертацию Хассабаллы Рахма Фахрелдина Мохамеда, следует отметить четкую методологию научного исследования, объективную оценку полученных результатов и доказательств, а также аргументированность выводов. Работа написана грамотно, логично, с выделением важнейших выявленных

закономерностей. Содержание диссертации свидетельствует о знании автором предмета исследования и высокой профессиональной подготовке.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии разрешите уточнить ряд **вопросов.**

1. Каким образом удалось сформировать группу сравнения (42 чел.), которые на курорте были лишены бальнео- и грязелечения?

2. Чем Вы объясните очень жёсткий отбор пациентов в исследование по критериям включения и исключения? Каков был их средний возраст? Сколько среди них было лиц старше 60 лет? И если были, то какая вероятность, что среди них не было больных с ишемической болезнью сердца?

3. Представляет интерес раздел, касающийся эхокардиографического исследования, которое, как известно, может предоставить практически все необходимые сведения о функциональном состоянии сердца. Вы же акцент сделали на аппарате «Эскулап», в основе которого довольно старые технологии фонокардиографии и реокардиографии. В чем его преимущество?

Заключение

Диссертационная работа Хассабаллы Рахма Фахрелдина Мохамеда «Сульфидная бальнеопелоидотерапия в санаторно-курортном лечении пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация, представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющую существенное значение для восстановительной медицины и курортологии, посвященной повышению эффективности и изучению механизмов комплексного лечения пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом с включением сероводородной бальнеотерапии.

По объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует всем требованиям п. 9

Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор - Хассабалла Рахма Фахрелдин Мохамед заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Официальный оппонент, заведующий кафедрой
физической и реабилитационной медицины ИГМАПО
- филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ
д.м.н., профессор С.Г. Абрамович

Подпись д.м.н., профессора С.Г. Абрамовича удостоверяю
Начальник отдела кадров ИГМАПО - филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава РФ Е.И. Преина
«18» 11 2024 г.

Сведения об оппоненте, представившем отзыв на диссертацию

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.06.2015), необходимых для работы Диссертационного совета.

Абрамович Станислав Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины ИГМАПО - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ.

Адрес: 664049, Сибирский федеральный округ, Иркутская область, гор. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100.

Телефон: +7 (3952) 46-53-26

Факс: +7 (3952) 46-28-01

Официальный сайт: http://www.igmapo.ru

E-mail: igmapo@igmapo.ru

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации