

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Остроумовой Ольги Дмитриевны на диссертацию Палашкина Романа Витальевича «Возможности предупреждения раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Актуальность работы несомненна и обусловлена высокой медицинской и социальной значимостью, решаемой в ней задачи оптимизации фармакотерапии больных с ранним сосудистым старением, ассоциированного с метаболическим синдромом (МС). Концепция раннего сосудистого старения была впервые описана в 2008 году P. Nilsson. Автором было показано, что данное состояние охватывает не только центральные артерии, но и малые артериолы и микроциркуляторное русло. На данный момент у концепции раннего сосудистого старения нет четкой дефиниции, но существует ряд критериев, определяющих данное состояние: центральным признаком служит артериосклероз, отражением которого служит повышение сосудистой жесткости и параметров сосудистой ригидности и центральной гемодинамики; дополнительными критериями являются: генетически и эпигенетические факторы, семейный анамнез, программа раннего развития плода, хроническое малоинтенсивное воспаление, оксидативный стресс, микроциркуляторные нарушения и компоненты метаболического синдрома.

Изучение значимости отдельных компонентов МС в патогенезе раннего сосудистого старения с использованием современных методов, доступных здравоохранению, является важным аспектом, определяющим прогноз и возможность профилактики осложнений данного состояния. Актуальным научным направлением, имеющим большое практическое значение, является разработка и внедрение алгоритма медикаментозной терапии, которая бы обеспечивала не только компенсацию основных проявлений МС, но и улучшение прогноза в целом, что невозможно без воздействия на сосудистую стенку.

На современном этапе развития медицины оптимальный подход к соответствующей терапии остается недостаточно разработанным. Кроме того, способность известных антигипертензивных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов благоприятно воздействовать на сосудистую стенку и оказывать ангиопротективное действие также изучена недостаточно. Из этого следует, что задача оптимизации фармакотерапии у пациентов с ранним сосудистым старением, ассоциированного с МС является весьма актуальной. Решению этой задачи и посвящена настоящая диссертационная работа.

**Целью работы** явилась разработка оптимального подхода к терапии раннего сосудистого старения на основании результатов изучения наличия и степени выраженности данного состояния среди пациентов с МС.

Для реализации этой цели были поставлены такие **задачи**, как изучение наличия и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС; оценка влияния компонентов МС на возраст сосудов в различных возрастных группах; оценка эффективности немедикаментозной терапии (диета и аэробные физические нагрузки), метформина, эмпаглифлозина, «полинилл» - лизиноприл + амлодипин + розувастатин в снижении сосудистого возраста и их влияние на компоненты МС.

**Научная новизна работы** неоспорима, поскольку выполнено сравнительное системное исследование состояния сосудистой стенки и сосудистого возраста при МС и доказана дифференцированная значимость компонентов МС в формировании раннего сосудистого старения в различных возрастных группах. Особого внимания заслуживает проведенное автором многокомпонентное изучение состояния артериальной стенки, как органа-мишени, включая оценку показателей ригидности сосудистой стенки и центральной гемодинамики. В результате этого исследования приведены убедительные данные о значительном вкладе компонентов МС в развитие ригидности артериальной стенки, усиление аугментации в сосудистом русле.

Было показано, что немедикаментозные стратегии в условиях реальной клинической практики и применение метформина являются неэффективными

механизмами предупреждения раннего сосудистого старения. С другой стороны, автором была доказана эффективность применения сахароснижающего препарата эмпаглифлозина у лиц с СД 2 типа (в рамках МС) для обеспечения максимальной ангиопротекции у данной категории пациентов. Также была доказана эффективность «полипилл» подхода в отношении предупреждения раннего сосудистого старения у пациентов с МС.

### **Степень научной новизны и достоверности результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку был использован большой объем клинического материала, применены научно обоснованные лабораторные и инструментальные методы обследования, а также корректные методы математической статистики. Использованный метод апplanationной тонометрии и определения скорости пульсовой волны рекомендованы к применению Европейским консенсусом по артериальной жесткости.

### **Практическая значимость и реализация результатов исследования**

В ходе проведенного исследования были получены данные о распространенности раннего сосудистого старения среди пациентов с МС, а также о показателях состояния сосудистой стенки, параметрах центральной гемодинамики и циркулирующих биомаркеров. Доказано, что МС тесно связан с развитием синдрома раннего сосудистого старения. Для данной когорты пациентов разработан дифференцированный подход к выбору оптимальной фармакотерапии, обеспечивающей максимальную ангиопротекцию и снижение сосудистого возраста. Предложенный автором алгоритм отличается простотой, что обеспечивает его беспрепятственное внедрение в клиническую практику, а его эффективность убедительно доказана в ходе диссертационного исследования.

**Положения, выносимые на защиту,** адекватно отражают сущность исследования в целом и обобщенные результаты, полученные на каждом из этапов работы.

**Апробация работы.** По результатам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 7 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 190 страницах машинописного текста и представлена в классическом стиле. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав с изложением результатов собственных исследований, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 23 отечественных и 250 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 30 рисунками.

Во введении диссертации представлена информация об актуальности и степени разработанности темы, также рассмотрен вопрос о распространенности раннего сосудистого старения в общей популяции. Обоснована необходимость поиска эффективных препаратов для предупреждения данного состояния.

В первой главе со ссылкой на многочисленные источники приведен тщательный обзор литературы, в котором рассмотрены современные представления о синдроме раннего сосудистого старения, методиках расчета сосудистого возраста, влиянии компонентов МС на жесткость сосудов, о возможностях медикаментозной и немедикаментозной коррекции сосудистой эластичности.

Во второй главе автором представлена характеристика материалов и методов исследования, раскрыты методики, применявшиеся для оценки эластических свойств сосудов резистивного и амортизирующего типов, суточного профиля АД, а также ряда лабораторных показателей. Приведена характеристика метода аппланационной тонометрии, с позиции доказательной медицины обосновано ее применение у пациентов изучаемой группы. Кроме того, дана клинико-демографическая характеристика обследованных 504 пациентов, представленных в виде двух групп. К первой группе (474 пациента) были отнесены пациенты с МС (согласно критериям диагностики IDF, 2005). Тридцать здоровых лиц без МС, ССЗ составили группу контроля.

В третьей главе приведены результаты оценки наличия и степени выраженности сосудистого старения у пациентов с МС. Автором выполнена сравнительная оценка состояния сосудистой стенки у пациентов с МС и без него в различных возрастных группах. Особое внимание уделено изучению показателей эластичности сосудов амортизирующих и резистивного типов, центрального давления. Все результаты клинических исследований подтверждаются фактическим материалом, иллюстрированы рисунками, таблицами.

В четвертой главе оценена клиническая эффективность немедикаментозных методов (диетотерапия, физические нагрузки) и монотерапии метформином 2000 мг/сутки в отношении сосудистой эластичности. Установлено, что в немедикаментозные методы неэффективны для предупреждения раннего сосудистого старения в условиях реальной клинической практики. Также, данное исследование показало, что метформин в изучаемых условиях также не продемонстрировал статистически значимого ангиопротективного эффекта.

Пятая глава содержит данные об эффективности применения эмпаглифлозина 25 мг/сут у пациентов с МС и синдромом раннего сосудистого старения. Данная терапия обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект, что в свою очередь приводит к ангиопротективному эффекту. Приведены данные о значительном снижении скорости распространения пульсовой волны через 24 недели терапии.

В шестой главе автором показано, что использование концепции «полипилл» обеспечивает максимальный ангиопротективный эффект за счёт многофакториального действия и высокого комплаенса пациента к терапии.

Седьмая глава была посвящена обсуждению результатов собственных исследований автора, где он в полной мере объяснил полученные результаты и сопоставил их с работами других авторов.

**Выводы** диссертационной работы соответствуют ее цели и задачам, основаны на полученных достоверных результатах исследования.

**Практические рекомендации** сформулированы лаконичны и конкретно, вытекают из результатов исследований, полученных автором, и носят прикладной характер.

**Список литературы** составлен в соответствии с библиографическими требованиями.

### **Практическая ценность результатов**

Диссертация Палашкина Романа Витальевича имеет очевидную практическую ценность. Полученные в результате данные об особенностях раннего сосудистого старения у пациентов с МС могут быть использованы в учебных программах кафедр терапии и кардиологии медицинских ВУЗов России. Практическая ценность работы также определяется разработкой и внедрением в повседневную деятельность врачей-терапевтов, кардиологов, эндокринологов алгоритма медикаментозной терапии, с доказанностью эффективностью по основным изученным позициям.

В процессе ознакомления с работой возникли вопросы:

1. Оценивался ли в исследовании профиль безопасности эмпаглифлозина?
2. Чем обусловлен выраженный гипотензивный эффект «полипилл» при переходе с двойной гипотензивной терапии?

Однако они носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

Принципиальных замечаний к работе нет. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Палашкина Романа Витальевича «Возможности предупреждения раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора С.В. Недогода, содержащей новое решение

актуальной научной задачи - оптимизации фармакотерапии пациентов с ранним сосудистым старением, ассоциированного с метаболическим синдромом, имеющей существенное значение в клинике внутренних болезней.

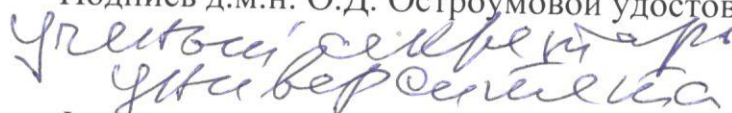
Таким образом, диссертация Палашкина Романа Витальевича по своей новизне, актуальности, объему изученного фактического материала, методам научного анализа, а также по своей теоретической и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

д.м.н., профессор кафедры факультетской  
терапии и профболезней ФГБОУ ВО  
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России



О.Д. Остроумова

Подпись д.м.н. О.Д. Остроумовой удостоверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации.  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
Тел.: +7(495)303-02-46, e-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

