

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Барановой Елены Ивановны на диссертацию Смирновой Виктории Олеговны, на тему: «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома препаратом мелатонина», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность

Медико-социальная значимость совокупности патологических состояний, объединенных под общим названием - метаболический синдром (МС), сохраняет свою актуальность вследствие чрезвычайно большой распространенности и влияния на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и сахарного диабета 2 типа. В мире продолжается эпидемия ожирения и коморбидных состояний, поэтому распространенность метаболического синдрома увеличивается. Известно, что МС вносит существенный негативный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Вызывает серьезную озабоченность и устойчивый рост распространенности ожирения и МС среди детей и подростков.

Нарушения сна также широко распространены в популяции вследствие урбанизации, ускорения темпа жизни. Инсомния является клинически значимой проблемой, резко снижающей качество жизни. В последнее время возрос интерес к физиологическим эффектам гормональной регуляции системы «сон – бодрствование», в частности к гормону эпифиза мелатонину, который является одним из ключевых нейрогуморальных посредников влияния шишковидной железы на эндокринную, иммунную и другие системы организма, включая регуляцию системы «сон – бодрствование».

Появляются данные о положительном действии мелатонина при его назначении пациентам с МС. Опыт последних работ показывает, что

мелатонин может быть рекомендован в комплексной терапии больным с МС, однако не определены четкие показания, режимы лечения, не сформулирован единый алгоритм обследования и лечения пациентов с МС, протекающим на фоне инсомнии.

Неоднозначны также данные о безопасности и оптимальной продолжительности терапии препаратами мелатонина, совместимости её с общепринятыми методами лечения МС, хотя результаты некоторых исследований показывают позитивное влияние терапии мелатонином на отдельные компоненты МС.

Стремительный рост распространённости МС, сопровождающийся повышенным сердечно-сосудистым риском, обуславливает необходимость поиска новых эффективных стратегий лечения данной патологии. Несомненным является и тот факт, что неэффективность терапии МС связана с отсутствием комплексного подхода к терапии данного заболевания, учитывающего всю сложность его патогенеза.

Несмотря на очевидную распространённость в популяции и значимость нарушений цикла «сон-бодрствование» в патогенезе развития МС, до сих пор эта проблема не нашла своего освещения в Российских и Европейских рекомендациях по МС. В этой связи диссертационная работа В.О. Смирновой по изучению особенностей течения метаболического синдрома у пациентов с нарушениями сна, а также разработка путей оптимизации лечения пациентов с МС на основании предварительной оценки качества сна представляется значимой и актуальной.

Автор убедительно обосновала актуальность и значимость своего диссертационного исследования, определила его цель и задачи. Так, целью диссертационного исследования В.О. Смирновой было определить влияние терапии мелатонином на качество сна, степень выраженности метаболических нарушений и изменения эластичности сосудов у больных с диссомнией и разработать оптимальный способ фармакологической коррекции компонентов МС у лиц с нарушениями сна в условиях реальной клинической практики.

Исходя из этого, были сформулированы и решены четыре задачи исследования. Задачи полностью определили объем и характер научных изысканий.

Оценка диссертации по достоверности и новизне полученных автором результатов

Автором проведено комплексное исследование особенностей течения метаболического синдрома у пациентов, имеющих нарушения сна в анамнезе, проведено исследование корреляционных связей между степенью выраженности диссомнии с АГ; жесткостью сосудистой стенки, состоянием эндотелия, метаболическими нарушениями, изменениями в адипоцитокиновом статусе, изменениями качества жизни и психоэмоционального состояния пациентов (глава 3).

Автором диссертационного исследования было показано наличие достоверной корреляционной связи между тяжестью диссомнии и степенью выраженности инсулинорезистентности, дислипидемии и хроническим низкоинтенсивным неинфекционным воспалением у пациентов с МС (вывод 1). В работе показано, что сочетание МС и диссомнии характеризуется дисфункцией эндотелия со снижением поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД) и нарушением упруго-эластических свойств сосудистой стенки (вывод 2).

Впервые автором было изучено влияние различных схем терапии МС у лиц с нарушениями сна: немедикаментозного лечения, традиционной фармакотерапии и комбинированного лечения с использованием препарата мелатонина пролонгированного высвобождения. Кроме того, проведено сравнение гипотензивной активности и влияния на циркадный ритм АД и частоту сердечных сокращений фиксированных комбинаций широко используемых антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов с добавлением мелатонина и без него.

Значимость полученных автором диссертации результатов для науки и практики

Теоретическая значимость диссертационной работы Смирновой В.О. заключается в том, что в результате проведенного исследования были получены новые данные о связи диссомнии с инсулинорезистентностью, хроническим субклиническим воспалением, дисфункцией эндотелия, нарушением эластических свойств сосудов и неблагоприятным профилем артериального давления (отсутствие снижения АД или даже его повышение в ночные часы) у больных с МС. В работе установлено, что добавление мелатонина к традиционной терапии у больных АГ и МС характеризуется более выраженным снижением АД, улучшением суточного профиля АД, улучшением эластических свойств сосудов, снижением инсулинорезистентности и улучшению адипокинового профиля.

На основании полученных данных автором разработан алгоритм терапии пациентов с МС в зависимости от наличия нарушений сомнологического статуса с целью индивидуализированного подхода к терапии данной группы пациентов и снижения риска СС событий.

Доказано, что диагностика на амбулаторном этапе нарушений сомнологического статуса у пациентов с МС имеет большое значение для выбора тактики лечения этих пациентов. Выявление нарушений сна будет способствовать более точному подбору терапии с целью не только улучшения контроля АД, но и повышения качества жизни пациентов, снижения частоты психоэмоциональных расстройств (вывод 3,4).

В результате детального анализа полученных данных автором был сделан вывод о том, что комбинированная терапия мелатонином пролонгированного высвобождения и метформином пациентов с МС высокоэффективна и безопасна. Улучшение сна на фоне добавления мелатонина к традиционной терапии МС сопровождается уменьшением выраженности ключевых компонентов МС — инсулинорезистентности и хронического низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (Вывод 5).

Коррекция расстройств сна препаратом мелатонина в дополнение к антигипертензивной терапии улучшает контроль АД у лиц с МС и нарушениями сна. Отмечено более выраженное положительное влияние фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом на суточный профиль АД и ритм «сон-бодрствование», эндотелиальную функцию, метаболические параметры, суточный профиль АД показатели эластичности резистивных и амортизирующих сосудов, при наличии нарушений сна у пациентов с МС (Вывод 8).

Можно полагать, что включение данных режимов терапии в лечение пациентов с МС позволит уменьшить частоту развития осложнений и улучшит контроль заболевания.

Содержание работы и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Материалы диссертации изложены на 234 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, пять глав собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложения и список литературы, включающий 30 отечественных и 349 зарубежных источников.

Структура диссертации построена логически правильно. Во введении четко обоснована актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, определены научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы продемонстрировал не только актуальность темы, но и эрудицию автора в изучаемом вопросе, а также его умение систематизировать многочисленные литературные данные. При этом автор в обзоре литературы приводит не только этапы изучения особенностей МС и его связи с циркадными нарушениями, но и результаты использования различных схем терапии, в том числе назначения мелатонина, при данном заболевании. Приведен обзор данных зарубежных и отечественных исследований, посвященных этой проблеме.

Исследование проведено с участием достаточного количества пациентов (293 человека) с использованием современных методов обследования и статистического анализа, что позволяет автору сделать вполне обоснованные выводы и заключения. Описаны использованные материалы и методы исследования, раскрыты методики, применявшиеся в исследовании. Основные главы диссертации, посвященные результатам собственных исследований, последовательно решают поставленные автором задачи.

Во 3-й главе приведен анализ структуры компонентов метаболического синдрома у лиц с циркадными нарушениями. Среди обследованных – 293 пациента с МС и различными видами диссомнических расстройств.

В 4-й главе приведены данные об эффективности и переносимости метформина в лечении МС у пациентов с десинхронозом. Установлено, что на фоне лечения метформином у больных МС не только снижается инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, в большей степени, чем на фоне изменения образа жизни, но и в большей степени улучшается профиль адипоцитокинов, уменьшается сосудистая жесткость и снижается возраст сосудов.

В главе 5 приводятся данные о сопоставлении комбинированной терапии мелатонином и метформином в сравнении с результатами лечения с помощью изменения образа жизни. Установлено, что комбинированная терапия приводит к более значимому снижению массы тела, жировой массы тела, уровня лептина, маркеров воспаления и к повышению эластичности сосудов.

В главе 6, посвященной эффективности гипотензивной терапии у лиц с МС и нарушениями сна приведен анализ сравнительной эффективности применения фиксированных комбинаций периндоприла с инлапамидом и эналаприла с гидрохлортиазидом. Установлено, что при сопоставимом снижении высокого АД, комбинация периндорила с индапамидом оказывала более выраженное влияние на суточный профиль АД, в большей степени снижала показатели, характеризующие жесткость сосудов и улучшала

функцию эндотелия. Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что усиливает наглядность полученных данных. В главе, посвященной обсуждению результатов, автор последовательно и аргументировано обосновывает полученные результаты. Выводы и рекомендации, приведенные автором, научно обоснованы, соответствуют основным положениям диссертации и существу выполненной работы. Практические рекомендации направлены на оптимизацию терапии метаболического синдрома у пациентов с нарушениями сна.

Автором был проведен критический анализ литературных сведений, отражающих проблему взаимосвязи МС и расстройств сна, и подробно изложены современные взгляды на исследуемую тему. Степень обоснованности основана на выборе адекватных и современных методов исследования, грамотного составления групп исследования и подбора достаточного количества больных для достоверной обработки. Все данные подвергнуты адекватным методам статистической обработки. Полученные результаты исследования позволили рекомендовать для внедрения в практику алгоритм оптимальной медикаментозной коррекции метаболического синдрома у лиц с диссомнией.

Научные исследования Смирновой В.О. отвечают современным требованиям. Объем проведенных исследований достаточен для того, чтобы сделать аргументированные выводы и рекомендации, а также сформулировать научные положения. Научные положения и выводы логичны, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов обработки. Для подтверждения проведенных исследований соискатель использовал лабораторные и инструментальные методы обследования, а также современные методы статистической компьютерной обработки. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Считаю, что результаты диссертационного исследования Смирновой В.О. «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома

препаратом мелатонина», могут быть использованы в клинической практике в масштабах страны.

Полученные результаты исследования были представлены на региональных и научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 7 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к работе нет. Вместе с тем, следует отметить слишком большой объем диссертации – 234 машинописных листа.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Нарушения сна при метаболическом синдроме – следствие или причина метаболических и гемодинамических нарушений?
2. Какова должна быть длительность применения препарата мелатонина у пациентов с МС и диссомнией в реальной клинической практике?

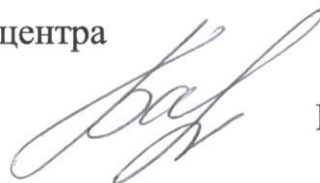
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Смирновой Виктории Олеговны на тему: «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома препаратом мелатонина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора С.В. Недогоды, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – определение значения коррекции хронических нарушений сна с помощью мелатонина в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом.

Диссертация по своему содержанию, актуальности, научной новизне исследования, теоретической и практической значимости для практического здравоохранения соответствует требованиям, изложенным в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Смирнова Виктория Олеговна - заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

Профессор кафедры терапии
факультетской с курсом
эндокринологии, кардиологии и
функциональной диагностики
имени Г.Ф. Ланга с клиникой,
директор научно-исследовательского института
сердечно-сосудистых заболеваний
научно-клинического исследовательского центра
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад.
И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н.



Е.И. Баранова

Подпись д.м.н., проф. Е.И. Барановой удостоверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
197022, СПб, ул. Льва Толстого, д.6-8
Тел.: +7(921)942-34-23, e-mail: baranova.grant2015@yandex.ru

Сведения об официальном оппоненте

по диссертации Смирновой Виктории Олеговны «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома препаратом мелатонина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки).

Фамилия, имя, отчество	Баранова Елена Ивановна
Год рождения	1954
Ученая степень (с указанием шифра специальности / специальностей и отрасли науки, по которым защищена диссертация)	Доктор медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология
Ученое звание:	Профессор
Место основной работы	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес с указанием индекса	197022, СПб, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон	+7(921)942-34-23
Адрес электронной почты	baranova.grant2015@yandex.ru
Наименование подразделения	кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра
Должность	Профессор кафедры, Директор НИИ

Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

1	Баранова Е.И. и др. Изменение уровня адипонектина и метаболических показателей при модификации образа жизни у больных абдоминальным ожирением // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. – 2015. Т. 22, №1. – С. 60-64.
2	Baranova E. et al. Prevalence, risk factors, and genetic traits in metabolically healthy and unhealthy obese individuals // BioMed Research International. – 2015. – V.2015. – P. 548734.
3	Баранова Е.И. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Российский кардиологический журнал. – 2016. - № 4 (132). – С. 7-13.
4	Баранова Е.И. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ) // Артериальная гипертензия. – 2017. - № 23 (3). – С. 243-252.
5	Баранова Е.И. и др. Генетические факторы риска развития макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2017. - № 2. – С. 17-22.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, директор НИИ ССЗ НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н.



Е.И. Баранова

Подпись д.м.н., профессора Е.И. Барановой удостоверено
Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
д.м.н., профессор



А. Карпищенко

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология), профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой, директор научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России согласна быть официальным оппонентом по диссертации Смирновой Виктории Олеговны «Возможности коррекции компонентов метаболического синдрома препаратом мелатонина», по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

О месте и дате защиты информирована.

Профессор кафедры терапии
факультетской с курсом
эндокринологии, кардиологии и
функциональной диагностики
имени Г.Ф. Ланга с клиникой,
директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний
научно-клинического исследовательского центра
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ,
д.м.н.



Е.И. Баранова

Подпись д.м.н. Е.И. Барановой удостоверяю:

Подпись руки заверяю:	Баранова Е.И.
Спец. по кадрам	И.И. Кузнецов
« 16 »	10 2018г.