

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Барановой Елены Ивановны на диссертацию Саласюк Аллы Сергеевны «Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность исследования

Распространенность метаболического синдрома (МС) в последние десятилетия приобретает характер эпидемии и, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в России, в настоящее время, достигает 25—35% среди взрослого населения. Патогенетического значение метаболического синдрома определяется тем, что его наличие, несомненно, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Ввиду большой распространенности МС, особое значение имеет изучение механизмов формирования высокого кардиоваскулярного риска при этом состоянии, многие из которых до недавнего времени были неизвестны, ввиду чего патогенетический подход к лечению МС был не до конца разработан. Существуют многочисленные исследования, посвященные роли инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, дислипидемии на состояние сосудов. Вместе с тем, данные о распространенности синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС в настоящее время немногочисленны, а данные о прогрессировании синдрома раннего сосудистого старения при МС противоречивы.

Связь между МС и синдромом раннего сосудистого старения многогранна и обусловлена сочетанным влиянием большого количества патологических состояний, что свойственно данной патологии. Совершенствование методов клинической и лабораторной диагностики позволяет сегодня выявлять субклинические маркеры повышенного сердечно-сосудистого риска неинвазивными методами, являющимися индикаторами сосудистой коморбидности и предикторами синдрома раннего сосудистого старения, в том числе у пациентов с МС. Среди этих методов выделяют «тканевые биомаркеры», характеризующие дисфункцию эндотелия, сосудистую жесткость и ремоделирование сосудов, в том числе, такие показатели, как скорость распространения пульсовой волны (СПВ), центральное артериальное давление (цСАД), толщина комплекса интима-медия общей сонной артерии (ТИМ)) и «циркулирующие биомаркеры», характеризующие хроническое субклиническое воспаление и нарушения липидного и углеводного обменов, в частности, С-реактивный белок, уровень гипергликемия, гиперурикемии и параметры дислипидемии. Считается, что использование субклинических маркеров позволяет точнее определять сердечно-

сосудистый риск и стратифицировать пациентов по группам риска, что, в свою очередь, приводит к более обоснованному выбору мер профилактики и лечения и является важным дополнением к известным классическим факторам риска.

Однако, в связи с тем, что патогенетические основы развития синдрома раннего сосудистого старения при МС не вполне определены, следовательно, и подходы к лечению пациентов с метаболическим синдромом, ассоциированным с синдромом раннего сосудистого старения, не разработаны.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости усовершенствования методов диагностики синдрома раннего сосудистого старения, оптимизации прогнозирования степени изменения сосудистого возраста, а также разработки наиболее эффективных способов немедикаментозной и медикаментозной ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом.

Исходя из этого, диссертационная работа Саласюк А.С. представляется актуальной и своевременной.

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

Работа построена по классическому принципу, изложена на 306 страницах и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 8 глав собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 308 источников, из них 15 представлено источниками отечественной и 293 - зарубежной литературы. Текст диссертации содержит 57 таблиц и 55 рисунков.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи исследования, приводит данные о научной новизне, научно-практической значимости, внедрении и апробации результатов исследования, указывает положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор литературы, в котором автор определяет наиболее актуальные проблемы раннего сосудистого старения при МС, освещает прогностическое значение наличия этого синдрома, характеризует патофизиологические изменения преждевременного сосудистого старения и определяет основные факторы, влияющие на развитие ранних изменений сосудистой стенки при МС. Кроме этого, автор приводит сведения о применяемых в настоящее время методах диагностики и методах коррекции раннего сосудистого старения (нефармакологических и медикаментозных). Обзор содержит современные сведения о возможности применения различных методов лекарственной терапии, в том числе корригирующих компоненты метаболического

синдрома, корректирующих гормональный фон пациентов и влияющих на качество сна. Глубокий и всесторонний анализ проблемы, выполненный автором, позволил четко сформулировать цель и задачи исследования.

Во второй главе автором представлены материалы и методы исследования. Используемые методы современны, информативны и позволяют в полном объеме решить поставленные задачи. Количество больных, включенных в исследование, достаточно для корректной статистической и математической обработки. Формирование групп соответствует современным требованиям доказательной медицины. Всего в исследование включено 850 пациентов. Работа проводилась в два этапа.

На первом этапе была проведена оценка особенностей клинического течения МС у обследуемых пациентов, распространённость и степень выраженности синдрома раннего сосудистого старения среди пациентов с МС, расчет показателей сосудистого возраста по 8 методикам – SCORE, Framingham с учетом значений ИМТ и липидов, QRISK-3-2018, а также с использованием инструментальных методов. Изучена взаимосвязь степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения с различными компонентами МС.

На втором этапе исследования для изучения влияния различных режимов терапии на жесткость сосудов, сосудистый возраст, а также состояние органов-мишеней, 484 пациента с МС и синдромом раннего сосудистого старения были разделены на 3 группы для участия в открытом проспективном сравнительном контролируемом исследовании в параллельных группах общей продолжительностью 24 недели при назначении гиполипидемических, антигипертензивных, гипогликемических препаратов и мелатонина, и 30 недель при назначении заместительной гормональной терапии пациентам женского пола и больным мужчинам (при наличии показаний к этой терапии). В зависимости от поставленных задач формировались подгруппы больных.

В результате проделанной работы разработан комплексный и систематизированный подход к ангиопротективной терапии пациентов с МС и синдромом раннего сосудистого старения, который заключается в первую очередь в раннем выявлении таких пациентов. Автором разработан и внедрен в практическое применение простой доступный калькулятор, который позволяет определять сосудистый возраст. Разработан подход к определению оптимальных стратегий немедикаментозной и медикаментозной терапии, основанный на применении известных терапевтических подходов и обогащенный разработкой и внедрением новых оригинальных методик выявления синдрома раннего сосудистого старения, что позволило добиться существенного продвижения в результативности ангиопротективной терапии у пациентов с МС.

В заключении отражены основные этапы работы, полученные результаты и представлено их обсуждение в сопоставлении с известными на сегодняшний день данными, опубликованными в печати. Приведен глубокий анализ полученных данных, свидетельствующий о профессиональной эрудиции, аналитическом мышлении автора диссертационного исследования.

Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и вытекают из полученных автором результатов в ходе выполнения диссертационного исследования.

Оценка диссертации по достоверности и новизне полученных автором результатов

Автор провел критический анализ литературных сведений, отражающих проблему синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС, и подробно изложил 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. Объем проведенных исследований является достаточным для выводов и рекомендаций, а также сформулированных автором научных положений. Научные положения и выводы логичны, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов обработки. Для подтверждения проведенных исследований соискатель использовал валидированные лабораторные и инструментальные методы, а также современные методы статистической обработки. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Научные изыскания Саласюк А.С. отвечают современным требованиям.

Диссертационная работа, выполненная Саласюк А.С., позволила провести комплексную сравнительную оценку степени взаимосвязи между сосудистым возрастом (СВ) и различными метаболическими нарушениями у пациентов с МС, тканевыми (скорость распространения пульсовой волны, центральное систолическое артериальное давление, толщина комплекса интима-медиа и т.д.) и циркулирующими (гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия, уровень половых гормонов, мелатонин и т.д.) маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления. Автором впервые выявлены факторы, ассоциированные с наибольшей выраженностью раннего сосудистого старения, а также установлена эффективность различных методов терапии вышеперечисленных состояний у пациентов с синдромом раннего сосудистого старения. Разработана модель расчета СВ с возможностью диагностики синдрома раннего сосудистого старения и выявлены принципы оптимальной немедикаментозной и медикаментозной ангиопротекции

у больных с МС и синдромом раннего сосудистого старения, что определяет научную новизну проведенного исследования.

Значимость для науки и практики

Научная ценность диссертационного исследования, выполненного А.С. Саласюк, несомненна. Она обусловлена комплексным подходом к решаемой проблеме, включающим анализ причин раннего сосудистого старения у пациентов с МС, многофакторной оценкой имеющегося сердечно-сосудистого риска, разработкой подходов к решению этой проблемы.

Научная новизна исследования

Автором выявлены факторы, ассоциированные с наибольшей выраженностью раннего сосудистого старения. Доказано, что у пациентов с метаболическим синдромом раннее сосудистое старение ассоциируется с более высокой встречаемостью компонентов метаболического синдрома – сахарного диабета, гипертриглицеридемии, гиперурикемии, применением антигипертензивных препаратов, а также с курением и наличием субклинического хронического воспаления по сравнению с пациентами с метаболическим синдромом без синдрома раннего сосудистого старения.

Установлена эффективность различных методов коррекции вышеперечисленных состояний у пациентов с синдромом раннего сосудистого старения, а также предикторы эффективности ангиопротективной терапии. Определены оптимальные варианты антигипертензивной, гиполипидемической и иной терапии, влияющие на показатели, характеризующие раннее сосудистое старение у пациентов с метаболическим синдромом.

Разработана модель определения сосудистого возраста в зависимости от исходных характеристик пациента с возможностью диагностики синдрома раннего сосудистого старения.

Определена высокая диагностическая значимость скорректированных по возрасту значений скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке для расчета сосудистого возраста у пациентов с метаболическим синдромом.

Практическое значение диссертационной работы, представленной А.С.Саласюк определяется высокой социальной и клинической значимостью изучаемой проблемы. Результаты представленной работы предполагают оптимизировать выбор терапии у пациентов с метаболическим синдромом и синдромом раннего сосудистого старения, что позволяет применять их в практике врачей различных специальностей. Внедрение в клиническую практику разработанных в ходе выполнения работы новых высокоэффективных способов выявления синдрома раннего сосудистого старения у

пациентов с МС позволяют повысить качество и своевременность проводимой терапии. Разработан он-лайн калькулятор для расчета сосудистого возраста и диагностики синдрома раннего сосудистого старения с использованием клинических характеристик пациентов с метаболическим синдромом. Практическое значение разработанной методики выявления синдрома раннего сосудистого старения определяется его эффективностью и простотой применения в реальной клинической практике. Усовершенствованы дифференцированные подходы к медикаментозной и немедикаментозной ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом и доказано превосходство терапии фиксированными комбинациями препаратов в сравнении со свободными сочетаниями.

Личное участие соискателя в получении результатов не вызывает сомнений. А.С. Саласюк принадлежит ведущая роль в разработке дизайна работы, анализе и обобщении полученных результатов. Автором сформированы группы исследованных пациентов, проведено их углубленное обследование, что соответствует поставленным задачам; проведен комплексный анализ результатов клинического, лабораторного, инструментальных методов обследования больных с МС и синдромом раннего сосудистого старения.

Результаты работы Аллы Сергеевны Саласюк внедрены в практику в учреждениях здравоохранения города Волгограда, являющихся клиническими базами кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ: ГБУЗ «Волго-градская областная клиническая больница №3», ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», ГБУЗ «Волгоградский областной клинический госпиталь ветеранов войн» и ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им С.З. Фишера». Материалы исследования использованы для преподавания курсов повышения квалификации и образовательных программ для ординаторов и курсантов, проходящих обучение на базе кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Результаты работы доложены на областных, региональных конференциях, на Российских и международных конгрессах.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 49 работ и приравненных к ним научных трудов, в том числе 34 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, 6 публикаций в иностранных журналах. Всего в изданиях, включенных в базы Scopus и Web of Science, опубликована 21 работа.

В автореферате четко отражено содержание работы. Иллюстративный материал отражает существо проведенных исследований, диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются.

Принципиальных замечаний к работе нет. Вместе с тем, следует обратить внимание на тот факт, что положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации содержат большое количество сокращений, что затрудняет восприятие. Однако, это замечание касается оформления работы, и не влияет ее суть и высокую оценку.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникает ряд вопросов:

1. Чем, по Вашему мнению, можно объяснить низкую диагностическую ценность расчета сосудистого возраста на основании расчетной скорости пульсовой волны для диагностики синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом?
2. При выполнении Вашего исследования наблюдались ли у пациентов кардиоваскулярные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт и др.) и если да, то зависела ли их частота от сосудистого возраста пациентов?
3. По Вашему мнению, можно ли считать наличие синдрома раннего сосудистого старения предиктором развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с метаболическим синдромом?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Саласюк Аллы Сергеевны на тему: «Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора С.В. Недогоды и представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема - определены клиничко-патогенетические взаимоотношения метаболического синдрома и синдрома раннего сосудистого старения и разработаны принципы персонализированной ангиопротективной терапии у больных с метаболическим синдромом, что вносит значительный вклад в развитие внутренних болезней и имеет важное социально-экономическое значение.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Саласюк Аллы Сергеевны соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК

В диссертационный совет Д 208.008.10
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ
(400131, г.Волгоград, пл.Павших Борцов,1)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте, докторе медицинских наук, профессоре Барановой Е.И. по диссертации Саласюк Аллы Сергеевны на тему «Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни (медицинские науки) для защиты в диссертационный совет Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России (400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1).

Фамилия Имя Отчество	Баранова Елена Ивановна
Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание	доктор медицинских наук, 14.01.05 - кардиология, профессор
Полное название и адрес организации, являющейся местом работы официального оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 Тел./факс: 8 (812) 338-78-95, 8 (812) 338-66-02; e-mail: info@1spbgmu.ru
Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра
Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Ерина А.М., Бояринова М.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Алиева А.С., Ротарь О.П., Баранова Е.И., Шальнова С.А., Деев А.Д., Астахова З.Т., Болиева Л.З., Толпаров Г.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Карпов Р.С., Ефанов А.Ю., Сторожок М.А., Медведева И.В., Шалаев С.В. Маркеры поражения сосудов в зависимости от уровня артериального давления в популяционной выборке (по материалам ЭССЕ-РФ) //Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 6. – С. С. 24-31. 2. Шляхто Е. В., Баранова Е. И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? //Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 7. – С. 10-18. 3. Ионин В.А., Петрищева Е.Ю., Скуридин Д.С., Филатова А.Г., Иванова А.А., Близнюк О.И., Ма И., Заславская Е.Л.,

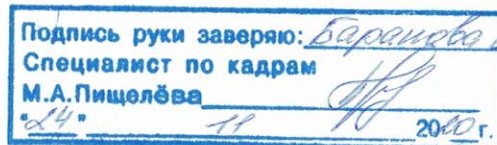
	<p>Баранова Е.И. Компоненты метаболического синдрома и антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения стационара Санкт-Петербурга //Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 3S1.- С. 8b-9a.</p> <p>4. Ионин В.А., Петрищева Е.Ю., Скуридин Д.С., Близнюк О.И., Иванова А.А., Филатова А.Е., Ма И., Заславская Е.Л., Баранова Е.И. Антикоагулянтная терапия и компоненты метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной клинической практике //Медицинский совет. – 2019. – №. 5. -С. 60-63</p> <p>5. Бровин Д.Л., Беляева О.Д., Пчелина С.Н., Березина А.В., Каронова Т.Л., Баженова Е.А., Колодина Д.А., Бакулина А.С., Полякова Е.А., Листопад О.В., Николайчук Е.И., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением //Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №. 6. – С. 29-36.</p>
--	--

Выше представленные данные подтверждаю и согласна на обработку моих персональных данных.

Профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации д.м.н., профессор

Баранова Елена Ивановна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.И.Барановой заверяю



«__» _____ 2020г.

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел./факс: 8 (812) 338-78-95, 8 (812) 338-66-02; e-mail: info@1spbgmu.ru

