

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Котовской Юлии Викторовны 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

Метаболический синдром (МС) – полиэтиологическое состояние, способствующее развитию заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и высокой смертности населения на сегодняшний день. Проблемы патогенеза, диагностики и лечения МС активно дискутируются.

Несмотря на постоянное совершенствование стратегий терапии МС, частота развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с ним, продолжает оставаться высокой. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной заболеваемости и смертности как во всем мире, так и в РФ, главной целью превентивной кардиологии является первичная и вторичная профилактика ССЗ, при этом стратегия профилактики определяется понятиями риска и болезни. При МС вследствие кумулятивного воздействия большого количества факторов риска нередко развивается синдром раннего сосудистого старения, который сложно выявить с помощью существующих шкал оценки сердечно-сосудистого риска. Связь между МС и синдромом раннего сосудистого старения многогранна и обусловлена взаимовлиянием большого количества патофизиологических состояний. Эти факторы приводят к снижению эффективности терапии, так как низкие значения относительного риска не позволяют вовремя интенсифицировать терапию, обуславливают клиническую инертность врача и низкую приверженность пациента.

До настоящего времени не сформировано единого мнения о том, как использовать субклинические маркеры поражения сосудистого русла для стратификации риска ССЗ, оценки прогноза и выбора терапии, что делает

необходимыми дальнейшие целенаправленные проспективные исследования в этой области. В настоящее время синдром раннего сосудистого старения у пациентов с МС нуждается в дальнейшем изучении. Таким образом, выявление причин раннего сосудистого старения у пациентов с МС, создание модели прогнозирования степени изменения сосудистого возраста и диагностики синдрома раннего сосудистого старения, а также разработка наиболее эффективных способов немедикаментозной и медикаментозной ангиопротекции у пациентов с МС представляется актуальной и своевременной задачей.

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

Работа построена по классическому принципу и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, восемь глав собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 15 отечественных и 293 зарубежных источников. Текст диссертации изложен на 306 страницах, содержит 57 таблиц и 55 рисунков.

В первой главе автор в ходе анализа данных литературы определяет наиболее актуальные проблемы раннего сосудистого старения при МС, освещает основные факторы, влияющие на развитие ранних изменений сосудистой стенки при МС, а также применяемые в настоящее время методы диагностики и лечения данной патологии, что позволяет ему сформулировать цель и задачи исследования. Глубина временного анализа и объем изученного материала подтверждают актуальность выбранного направления исследования.

Во второй главе работы приводится подробное описание используемых методов исследования, дизайн исследования, клиническая характеристика обследованных больных. 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. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ NCSS 2019 Statistical Software, STATISTICA 10.0, и

Microsoft Excel 2010 с пакетом XLSTAT и Visual Basic. При статистической обработке полученных данных применялись тесты на равенство дисперсий и нормальность распределения, методы множественного регрессионного анализа, ROC- анализ.

Автором выполнено комплексное обследование пациентов с МС и синдромом раннего сосудистого старения, результаты которого отражены в главах собственных исследований. Наблюдение включало 850 пациентов, включенных в два этапа анализа. Первый этап был посвящен оценке особенностей клинического течения МС у обследуемых пациентов, распространенности и степени выраженности синдрома раннего сосудистого старения среди пациентов с МС, расчету показателей сосудистого возраста по 8 методикам – SCORE, Framingham с учетом значений ИМТ и липидов, QRISK-3-2018, а также с использованием инструментальных методов, изучению взаимосвязи 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. В зависимости от поставленных задач формировались подгруппы больных.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование с использованием клинических, лабораторных, инструментальных методов. Все исследования выполнены на высоком методическом уровне.

Реализованный А.С.Саласюк подход к набору материала, его математической обработке, подтверждает достоверность полученных выводов, обоснованность практических рекомендаций.

В результате проделанной работы разработана методика выявления раннего сосудистого старения у пациентов с МС на основании расчета сосудистого возраста

с использованием клинических характеристик пациентов. Разработан онлайн - калькулятор для расчета сосудистого возраста и диагностики раннего сосудистого старения у пациентов с МС. Изучена эффективность дифференцированных медикаментозных (антигипертензивная, гиполипидемическая и гипогликемическая терапия, а также назначение заместительной гормональной терапии у мужчин и женщин и коррекция нарушений сна препаратом мелатонина) и немедикаментозных (коррекция массы тела, физические нагрузки) способов ангиопротекции у пациентов с МС и синдромом раннего сосудистого старения по сравнению с существующими стандартами терапии МС, а также доказана превосходящая эффективность фиксированной комбинированной терапии перед свободной комбинацией.

В заключении кратко отражены основные этапы работы, полученные результаты и их обсуждение.

Оценка диссертации по достоверности и новизне полученных автором результатов

Диссертационная работа А.С.Саласюк определяет новый подход к проблеме ангиопротективной персонифицированной терапии при наличии синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС. В своей работе автор впервые проводит детальный анализ причин, влияющих на развитие раннего сосудистого старения при МС. На основании проведенного анализа автором оптимизированы методы диагностики данного состояния. Разработан авторский онлайн - калькулятор для расчета сосудистого возраста и диагностики синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с МС, учитывающий данные стандартной клинической оценки (уровень мочевой кислоты, индекс НОМА-IR, наличие СД 2 типа и клинических маркеров инсулинорезистентности).

Автор также предложил усовершенствовать подходы к немедикаментозной и медикаментозной терапии пациентов. Разработаны принципы дифференцированных медикаментозных (антигипертензивная, гиполипидемическая и гипогликемическая терапия, а также назначение заместительная гормональная терапия у мужчин и женщин и коррекция нарушений сна препаратом мелатонина) и немедикаментозных (коррекция массы тела, физические нагрузки) способов ангиопротекции у пациентов

с МС и синдромом раннего сосудистого старения по сравнению с существующими стандартами терапии МС, доказана превосходящая эффективность фиксированной комбинированной терапии перед свободной комбинацией.

Значимость для науки и практики

Научная ценность исследования, выполненного А.С.Саласюк, определяется комплексным подходом к решаемой проблеме. Впервые оценена степень взаимосвязи между наличием синдрома раннего сосудистого старения и компонентами МС, тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления.

Практическая значимость проведенных автором исследований несомненна. Внедрение в клиническую практику разработанных в ходе выполнения работы новых высокоэффективных комбинированных подходов к ангиопротективной терапии позволяют повысить качество лечения МС, а возможность их индивидуализации не только повышает клиническую эффективность лечения, но и позволяет в полной мере реализовать принцип персонификации в медицине.

Личное участие соискателя в получении результатов несомненно и заключается в непосредственном проведении всех этапов диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совместно с научным консультантом, доктором медицинских наук, профессором С.В. Недогодой; методология, концепция диссертационного исследования и его дизайн разработан лично автором. Обследование и лечение пациентов также проводилось с участием диссертанта. Диссертантом лично выполнена статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях и в виде докладов на конференциях.

Результаты работы А.С.Саласюк внедрены и используются на практике в учреждениях здравоохранения города Волгограда, являющихся клиническими базами кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ: ГБУЗ «Волгоградская 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». Результаты диссертационного исследования используются в процессе обучения студентов и курсантов на кафедре внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Результаты работы доложены на ведущих областных, региональных, Российских и международных мероприятиях.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 49 научных работ. В изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований, опубликовано 34 статьи, в иностранных журналах - 6 публикаций, из них 4 статьи и 2 тезиса научных статей. 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.

В ходе дискуссии представляется важным обсудить следующие вопросы:

1. Почему различные системы оценки сосудистого возраста показывают столь разноречивые результаты и от каких факторов зависит чувствительность и специфичность методики определения сосудистого возраста при метаболическом синдроме?

2. При проведении анализа влияния менопаузальной гормональной терапии на сосудистую жесткость было обнаружено, что в группе эстрадиол/ дросперинон произошло статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте. Однако ранее эстрогены в монотерапии или в комбинациях с другими прогестинами показали нейтральное или слабоотрицательное влияние на данные показатели. Чем Вы можете объяснить полученный эффект?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Саласюк Аллы Сергеевны на тему: «Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом»,

представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы внутренних болезней - совершенствования диагностических и терапевтических подходов ведения больных с метаболическим синдромом и синдромом раннего сосудистого старения. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Саласюк Аллы Сергеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 N 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а сам автор достоин присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Заместитель директора по научной работе
ОСП – Российский геронтологический научно-клинический центр
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,
129226, г. Москва, ул.1-ая Леонова, д.16,
тел. +7 (916) 634 67 35,
E-mail: rgnkc@rgnkc.ru, kotovskaya@bk.ru
Доктор медицинских наук (14.01.05-Кардиология),

профессор



Котовская Юлия Викторовна

Дата: « 18 » сентября 2020года

Подпись д.м.н., профессора Котовской Ю.В. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Место работы: Обособленное структурное подразделение Российский геронтологический научно-клинический центр Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 129226, Российская Федерация, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, дом 16
Тел./факс: +7 (499) 187-80-37; e-mail: rgnkc@rgnkc.ru

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 Котовской Ю.В. 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).

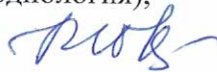
| | |
|--|---|
| Фамилия Имя Отчество | Котовская Юлия Викторовна |
| Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание | доктор медицинских наук, 14.01.05 - кардиология, профессор |
| Полное название и адрес организации, являющейся местом работы официального оппонента | Обособленное структурное подразделение Российский геронтологический научно-клинический центр федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 129226, Российская Федерация, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, дом 16 Тел./факс: +7 (499) 187-80-37; e-mail: rgnc@rgnkc.ru |
| Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва) | заместитель директора по научной работе |
| Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет) | 1. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В., Котовская Ю.В., Леонтьева И.В., Ковалев И.А., Школьникова М.А. Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения //Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25. – №. 3.- С.225-231 2. Котовская Ю. В., Ерусланова Е. А. Достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности: современные возможности //Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – №. 10-1. – С. 45-48. 3. Котовская Ю. В. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертонии //Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – №. 10-1. – С. 34-39. 4. Topouchian J., Blacher J., Labat C., Bäck M., Benetos A., Gautier S., Kotsani M., Persson O., Achimastos A., Cwynar M., De La Sierra A., Pall D., Fantin F., Farkas K., Garcia-Ortiz L., |

| | |
|--|--|
| | <p>Hakobyan Z., Zelveian P., Jankowski P., Jelakovic A., Kobalava Z. Konradi A., Kotovskaya Y., Lazareva I., Litvin A., Rogoza A., Milagin V., Mintale I., Ramos R., Ryliskyte L., Scutery A., Sirencio Y., Soulis G., Tasic N., Udovichenko M., Urazalina S., Wohlfahrt P., Asmar R. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study //Journal of hypertension. – 2018. – Т. 36. – №. 4. – С. 824.</p> <p>5. Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии и выборе способа лечения артериальной гипертензии. // Евразийский кардиологический журнал. -2018. -№ 3. -С. 88-95.</p> |
|--|--|

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

Заместитель директора по научной работе
 ОСП – Российский геронтологический научно-клинический центр
 ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,
 129226, г. Москва, ул.1-ая Леонова, д.16,
 тел. +7 (916) 634 67 35,
 E-mail: rgnkc@rgnkc.ru, kotovskaya@bk.ru
 Доктор медицинских наук (14.01.05-Кардиология),

профессор



Котовская Юлия Викторовна

Дата: « ____ » _____ 2020года

Подпись д.м.н., профессора Котовской Ю.В. заверяю
 Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
 им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Председателю диссертационного совета Д 208.008.10
при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ
профессору, д.м.н. Стаценко М.Е.
заместителя директора по научной работе ОСП "Российский
геронтологический научно-клинический центр"
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России,
д.м.н., проф. Котовской Юлии Викторовны

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр" ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России согласна быть официальным оппонентом при защите 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 в Диссертационном совете Д 208.008.10, созданным при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Заместитель директора по научной работе
ОСП – Российский геронтологический научно-клинический центр
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,
129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, д. 16,
тел. +7 (916) 634 67 35,
E-mail: rgnkc@rgnkc.ru, kotovskaya@bk.ru
Доктор медицинских наук (14.01.05-Кардиология),

профессор

Котовская Юлия Викторовна

Дата: « ____ » _____ 2020 года

Подпись д.м.н., профессора Котовской Ю.В. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна