

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Лариной Веры Николаевны на диссертационную работу Тополянской Светланы Викторовны на тему: «Особенности метаболических нарушений и субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой одну из наиболее частых патологий, ассоциированных со старением, и причин летального исхода лиц пожилого и старческого возраста, несмотря на заметное снижение показателей смертности, прежде всего за счет внедрения высокотехнологичных методов диагностики, терапии и профилактики данной патологии. Тем не менее, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается по-прежнему высокой, что связано в немалой степени со старением населения и увеличением в популяции людей, страдающих ИБС. За последние 15 лет доля лиц старшего возраста в нашей стране увеличилась с 14% до 25% и люди в возрасте 80 лет и старше оказались наиболее растущим слоем населения.

Именно возраст является одним из важных факторов риска развития ИБС, хотя данный риск зависит от ряда других эндо- и экзогенных факторов. Между тем не всеми традиционными факторами риска возможно объяснить развитие и прогрессирование данной патологии, а особенности течения разных патологических процессов у лиц старческого возраста и, особенно, у долгожителей, не всегда аналогичны таковым у лиц среднего и пожилого возраста. Следует отметить, что рекомендации по диагностике и лечению ИБС преимущественно основаны на данных широкомасштабных исследований, проведенных в популяции пациентов более молодого возраста. Исследования с участием лиц старческого возраста немногочисленны, в большинстве случаев ориентированы на описание

частоты отдельных заболеваний и их влияния на показатели смертности. Увеличение пожилого населения требует пересмотра методологии обследования и лечения с учетом мультиморбидности и гериатрических синдромов.

Учитывая вышесказанное, углубленное изучение особенностей течения ИБС, своеобразия метаболических изменений и роли относительно недавно выделенных факторов риска у лиц старческого возраста и долгожителей следует рассматривать как актуальное и своевременное.

Выбор темы научного исследования обусловлен активным изучением в последнее время роли хронического субклинического воспаления при сердечно-сосудистой и другой возраст-ассоциированной патологии у лиц старческого возраста и долгожителей, получившего название инфламмейджинг (от англ. «inflamm-aging»). В стареющем организме, в том числе и при отсутствии клинических признаков воспаления, нарастает количество провоспалительных медиаторов на фоне инволюции половых гормонов, перераспределения жировой ткани, мультиморбидности, в структуре которой превалирует сердечно-сосудистая патология. В большинстве исследований показано, что признаки старения органов даже у одного человека разнообразны по времени появления и степени выраженности, что, безусловно, требует комплексного подхода к оценке имеющихся изменений и причин их развития.

В то же время все чаще описывается парадоксальная роль традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц старческого возраста и долгожителей, что определяют понятием «обратная эпидемиология». В связи с этим необходимо уточнение значимости факторов риска в данной возрастной группе пациентов. Выбор таких маркеров субклинического хронического воспаления, как фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-6, вполне понятен, поскольку данные цитокины представляют собой ключевые биомаркеры не только воспаления, ассоциированного со старением, но и воспаления при сердечно-сосудистой

патологии. Таким образом, диссертационная работа Тополянской Светланы Викторовны обладает высокой актуальностью, имеет научную новизну, фундаментальность и значимые практические перспективы.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования по изучению особенностей метаболических нарушений и роли субклинического воспаления у лиц старческого возраста и долгожителей, страдающих ИБС. Для решения поставленных задач в работе использованы современные и информативные методы исследования: клинические (включая комплексную гериатрическую оценку), лабораторные (в том числе иммуноферментный анализ, иммунохемилюминесцентный и электрохемилюминесцентный методы) и инструментальные (в том числе двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для анализа композиционного состава тела). Полученные данные проанализированы с использованием современных статистических методов, применяемых в медико-биологической статистике.

Достаточный объем выборки (до 580 пациентов на различных этапах исследования), необходимый для установления статистических закономерностей, и всесторонний анализ на основе полученных в диссертационной работе результатов позволили корректно обосновать положения, выносимые на защиту, научную новизну, сделать аргументированные выводы и сформулировать практические рекомендации.

Представленные многочисленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационной работы и облегчают ее понимание.

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на 32 Всероссийских авторитетных научных мероприятиях и на 15 международных конгрессах и конференциях. Полученные автором результаты внедрены в клиническую практику одного из крупнейших

российских гериатрических центров «Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», а также используются в образовательном процессе кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

По теме диссертации Тополянской С.В. опубликовано 120 научных работ (87 – в российской печати, 33 – в зарубежной), в том числе 20 из них – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для опубликования материалов научных исследований, и 9 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования (Scopus, WoS, PubMed).

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, не вызывают сомнений.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационное исследование Тополянской С.В. представляет собой самостоятельное научное исследование, проведенное в соответствии с этическими принципами.

При выполнении работы автор изучил значительный объем литературы, посвященной роли субклинического воспаления при различной возраст-ассоциированной патологии и особенностям метаболических нарушений у лиц старческого возраста и у долгожителей. Квалифицированный анализ широкого диапазона литературных источников позволил сформулировать аргументированные научные положения и обосновать полученные результаты исследования.

Комплексный подход к исследованию, длительность наблюдения, современный и высокий научно-методический уровень диссертации

Тополянской С.В., адекватная статистическая обработка данных позволяют с уверенностью говорить о достоверности полученных результатов.

Высказанные автором гипотезы, сформулированные выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы и подтверждаются результатами статистического анализа с использованием адекватных методов.

Достоверность результатов обеспечена достаточным числом пациентов в выборке и применением современных, соответствующих целям и задачам клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений, так как впервые у пациентов старческого возраста и долгожителей показана роль субклинического воспаления в развитии ИБС, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий.

Благодаря глубокому комплексному анализу пуринового, углеводного и липидного обмена впервые на выборке пациентов старческого возраста и долгожителей с ИБС выявлены особенности метаболических нарушений. Следует выделить частую гиперурикемию и ее взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и возраст-ассоциированной патологией, относительно низкое содержание общего холестерина и холестерина липопротеинов очень низкой плотности у лиц, не принимавших гиполипидемические препараты, частое обнаружение повышенного и сниженного содержания такого адипокина, как лептин, и его многогранное влияние на разнообразные патологические процессы.

Несомненна и практическая ценность данной работы, так как автором сформулированы конкретные и обоснованные практические рекомендации. Так, при решении вопроса о первичном назначении гиполипидемических препаратов пациентам в возрасте старше 90 лет целесообразно учитывать феномен «спонтанной возраст-ассоциированной гиполипидемии»; определение концентрации лептина в крови пациентов в старческом возрасте с ИБС может быть использовано для оценки факторов риска остеопороза,

особенно при наличии клинически значимой хронической сердечной недостаточности; долгожителям нежелательно рекомендовать обязательное снижение массы тела при значениях индекса массы тела в диапазоне 25-34,9 кг/м<sup>2</sup> с учетом большей продолжительности жизни долгожителей с избыточной массой тела или незначительным (I степени) ожирением. Понимание данных особенностей позволит практическому врачу дифференцированно подойти к диагностике и лечению данной категории пациентов и избежать полипрагмазии.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану и изложена на 424 страницах машинописного текста. Работа написана хорошим литературным языком, в научном стиле с использованием современной медицинской терминологии, иллюстрирована 242 таблицами и 57 рисунками. Список литературы включает 931 источник (909 зарубежных и 22 отечественных) и оформлен в соответствии с библиографическими требованиями. Название работы точно соответствует содержанию диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, изложенных во второй главе.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформулированы цель и задачи работы.

В обзоре литературы всесторонне освещены современные взгляды на роль субклинического воспаления при различной возраст-ассоциированной патологии («inflamm-aging»). Наряду с этим автор уделяет особое внимание описанию современных представлений о различных метаболических нарушениях, состоянии минеральной плотности костной ткани и особенностях композиционного состава тела в старческом возрасте и у долгожителей.

В главе «Материалы и методы исследования» приведена детальная полная характеристика обследованных пациентов, подробно описаны использованные автором современные клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

В последующих 9 главах подробно изложены результаты собственного исследования. Разделы написаны в полном соответствии с поставленной целью и задачами, соответствуют разработанному дизайну исследования и содержат подробное изложение данных, полученных при выполнении научно-исследовательской работы. Представлен детальный анализ метаболических нарушений, как в целом, так и в зависимости от отдельных патологических состояний (хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, перенесенного в прошлом инфаркта миокарда, сахарного диабета, ожирения). В отдельных главах отражены результаты анализа содержания фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6 в крови пациентов ИБС в старческом возрасте и у долгожителей, а также взаимосвязей концентрации цитокинов с разными патологическими состояниями в этой группе пациентов.

Важным аспектом научно-исследовательской работы, отраженным в «Результатах исследования», следует считать выявление параметров системного субклинического хронического воспаления у лиц старческого возраста и, особенно, долгожителей с ИБС. Автором подтверждена парадоксальная роль ряда факторов риска определенных заболеваний, в частности, показана высокая встречаемость нарушений содержания лептина, гендерные различия в его концентрации и позитивная роль при сопутствующих остеопорозе и анемии. Подтверждена прогностическая значимость метаболических нарушений в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории населения. Следует отметить интерес автора к анализу композиционного состава тела у долгожителей, среди которых 44,4% лиц имели старческую астению, что особенно актуально в связи с глобальным старением населения.

Убедительность результатов свидетельствует о сложности хронического субклинического воспаления и значимости метаболических нарушений в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний в старшем возрасте. Глава иллюстрирована таблицами и рисунками, что заметно улучшает восприятие информации. К достоинствам работы относится комплексный и детальный анализ полученных результатов, на основании которых разработан алгоритм ведения пациентов в старческом возрасте и долгожителей с ИБС, позволяющий существенно улучшить последовательность индивидуальных диагностических и лечебных мероприятий.

Глава, посвященная обсуждению полученных результатов, является логичным завершением диссертации, где автор сопоставляет полученные результаты с данными зарубежных и российских исследователей. Этот раздел показывает, насколько тщательно диссертант изучил исследуемые научные проблемы и успешно проанализировал как схожие, так и противоположные результаты. Несомненен авторский взгляд при интерпретации данных, которые являются основанием для дальнейших научных разработок.

В заключении, помимо резюме основных этапов работы, представлены ограничения исследования, подчеркивающие особенности изучаемой выборки пациентов.

Большой фактический материал и высокий методический уровень работы позволили автору сделать обоснованные выводы, корректно обобщающие результаты исследования.

Практические рекомендации обоснованы, сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Анализ диссертационной работы свидетельствует о высоком профессиональном уровне автора и надёжности научно-методических подходов для доказательства положений, выносимых на защиту, и выводов.



Принципиальных замечаний к качеству и обоснованию научных положений диссертационного исследования нет.

При анализе исследования возник вопрос, отражающий исключительно интерес к работе:

Могли бы Вы на основании полученных результатов дать характеристику клинического фенотипа долгожителей с ИБС и сопутствующей ХСН?

Можно отметить несколько замечаний, которые не влияют на научно-практическую ценность представленной к защите диссертационной работы:

1. Список литературы содержит в основном зарубежные источники - 909 из 931 источника.
2. Перспективы дальнейшей разработки темы исследования представлены в тексте диссертации, однако данный раздел не вынесен в оглавление.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат написан по общепринятой форме, полностью отражает основные положения диссертационной работы, соответствует содержанию и выводам, сформулированным в диссертации и оформлен в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертация Тополянской Светланы Викторовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в изучении особенностей течения ИБС у лиц старческого возраста и у долгожителей, а также роли субклинического системного воспаления при различной возраст-ассоциированной патологии, что соответствует критериям, установленным Положением о присуждении

ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ ОТ 20.03.2021 г. № 426), ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

Ларина Вера Николаевна

Дата « 19 » сентября 2022г.

Подпись В. Н. Лариной заверяю:  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, к.м.н., доцент



О.М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел. +7 (495) 434 84 64; e-mail: rsmu@rsmu.ru