

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Липатовой Татьяны Евгеньевны
на диссертационную работу Тополянской Светланы Викторовны
«Особенности метаболических нарушений и субклиническое
воспаление у больных ИБС в старческом возрасте», представленную
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 3.1.18. - Внутренние болезни**

Актуальность темы выполненной работы

Неуклонное увеличение продолжительности жизни в современном обществе определяет приоритетной задачей проблему профилактики возрастной патологии и состояния здоровья пожилого населения. Увеличение числа лиц старческого возраста в современном обществе неизменно ассоциировано с ростом распространенности болезней системы кровообращения. Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является лечение и профилактика ишемической болезни сердца (ИБС), которая снижает качество жизни пациентов, приводит к инвалидизации и является ведущей причиной смертности. Текущая пандемия неинфекционных заболеваний определяет важность анализа механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии в различных возрастных группах для своевременного контроля и лечения.

На современном этапе развития медицинской науки воспаление рассматривают как важный фактор сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, саркопении и старческой астении. Признано, что хроническое субклиническое воспаление способствует развитию острых атеротромботических событий.

Тенденция к снижению смертности от коронарных заболеваний затронула и пожилых людей, это указывает на то, что ИБС не является неизбежным следствием старения. В старческом возрасте нередко меняется

течение и прогноз ряда патологических процессов, в том числе метаболических нарушений. Результаты эпидемиологических исследований пожилых людей свидетельствуют, что факторы сердечно-сосудистого риска, применимые к людям среднего возраста, остаются актуальными и у пожилых, но их приоритет изменяется. Вместе с тем, лица старческого возраста и долгожители недостаточно представлены в контролируемых исследованиях лечения артериальной гипертензии и дислипидемии, в большинстве из них продемонстрирована эффективность такого лечения в снижении риска рецидивов и преждевременной смертности у тех, кто уже перенес событие.

Очевидно, что так называемое «воспалительное старение», его медиаторы, и метаболические нарушения могут стать мишенями для новых терапевтических стратегий, которые будут способствовать здоровому старению и сохранять ресурсы для системы здравоохранения. Изложенное обуславливает актуальность научного исследования Тополянской С.В., направленного на оптимизацию подходов к клинической и прогностической оценке метаболических нарушений и субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей.

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

Диссертационная работа Тополянской С.В. проведена на высоком научно-методическом уровне и соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки). Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций в обсуждаемой диссертационной работе predetermined достаточным числом клинических наблюдений и лабораторных исследований, что позволило автору получить достоверные данные и оперировать ими в построении последовательных логических выводов в соответствии с названием, целью и задачами работы. Автор выносит на защиту 2 положения, по существу работы формулирует 10 выводов, предлагает 8 практических рекомендаций.

Доказательством приведённых выше заключений являются следующие аспекты представленной научной квалификационной работы.

Дизайн исследования корректен и адекватен для выполнения поставленным цели и задачам, он основан на принципах доказательной медицины. Автор в работе использовал дизайн одномоментного, поперечного (cross-sectional) исследования.

Объём выборки репрезентативен. Выполнено клиническое, инструментальное обследование, оценка маркеров воспаления, пуринового, липидного, углеводного обменов и лептина 580 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей.

Диссертант применил современные, соответствующие поставленным задачам, основные и дополнительные общеклинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Статистический анализ данных выполнен в среде пакетов программы «Statistica (версия 13.0). Были использованы методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы, коэффициент корреляции Спирмена, критерий χ^2 , регрессионный анализ, отношение шансов.

Таким образом, поставленные научные задачи в диссертации всесторонне раскрыты. Результаты диссертационного исследования ёмко и полно сформулированы в выводах, являющихся логическим завершением научного труда. Практические рекомендации согласуются с полученными результатами и построены на обоснованных выводах, направлены на достижение обозначенных целей исследования. Реальность внедрения рекомендаций в практику не вызывает сомнений.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов

Автором впервые у пациентов старческого возраста продемонстрировано значение субклинического воспаления в развитии ИБС, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Впервые на основании изучения большого клинического материала определен ряд характеристик метаболических нарушений у больных ИБС в

старческом возрасте, а именно: высокая распространенность гиперурикемии с ее значимым влиянием на сердечно-сосудистую патологию; низкий уровень атерогенных липидов в сочетании с их негативной связью с ХСН и фибрилляцией предсердий; частое выявление патологического содержания лептина в крови и его протективная роль при остеопорозе и анемии, более легкое (чем у лиц пожилого возраста) течение сахарного диабета; своеобразие композиционного состава тела у долгожителей с ИБС со значительным числом лиц, у которых минеральная плотность костной ткани и содержание тощей ткани остаются в пределах нормальных величин, а масса жира возрастает.

В представленной работе впервые с учетом полученных клинических биохимических и функциональных данных определены особенности течения ИБС у долгожителей (по сравнению с больными старческого возраста).

Достоверность результатов представленной работы не вызывает сомнения, так как она выполнена на достаточном клиническом материале и с использованием современных методов исследования. Результаты диссертационного исследования подтверждены математическими расчётами и подвергнуты адекватной статистической обработке.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование, проведённое Тополянской С.В., имеет большое научное и практическое значение. Итогом представленной работы является очевидный в своей ценности для практического здравоохранения предложенный подход к комплексному обследованию пациентов старческого возраста и долгожителей с последующим динамическим наблюдением за состоянием общего здоровья, метаболического статуса и уровня воспалительных маркеров этих пациентов на основе разработанного алгоритма.

Автором аргументированно доказана необходимость оценки состояния пуринового, липидного и углеводного обмена, уровня провоспалительных цитокинов и диагностики старческой астении для более точного определения прогноза заболевания и выработки оптимальной тактики ведения больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах терапевтического профиля на этапах додипломного и последипломного образования, что, очевидно будет способствовать повышению качества подготовки специалистов. Кроме того, результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, можно рекомендовать к широкому внедрению в повседневную практику медицинских организаций терапевтического профиля.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по логике исследовательского процесса. Рукопись оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р7.0.11-2011. Диссертация представлена на 426 страницах, написана в традиционном стиле и состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материал и методы исследования», девяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 242 таблицами и 57 рисунками. Список литературы содержит 931 источник, из них - 21 отечественный и 910 иностранных авторов.

Введение раскрывает актуальность выбранной темы исследования. Сформулированы цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, указан личный вклад автора в выполнение работы.

В главе «Обзор литературы», автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы с позиции практического здравоохранения и приходит к выводу о необходимости изучения особенностей течения ряда заболеваний в старческом возрасте, а также роли субклинического воспаления при ИБС с целью оптимизации тактики ведения больных этой возрастной категории.

В главе «Материал и методы» представлена характеристика контингента обследованных, указано, где и в какой последовательности выполнялась научно-квалификационная работа. Представлена клинико-лабораторная

характеристика пациентов старческого возраста и долгожителей с ИБС и указана проводимая терапия. Дано описание методов исследований: клинических, лабораторных, инструментальных, а также статистических методов исследования с основами доказательной медицины. Автором представлен дизайн исследования, что облегчает восприятие столь масштабного и многоэтапного исследования.

Первые четыре главы раздела «Результаты собственных исследований» построены по однотипному дизайну и посвящены анализу клинической характеристики, лабораторного профиля, структурно-функциональных свойств миокарда, выраженности старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей со стабильной ИБС в зависимости от наличия нарушений пуринового, липидного, углеводного обмена и уровня лептина. Также проведено сравнение полученных результатов исследования с аналогичными параметрами у пациентов с ИБС моложе 70 лет.

Автор приходит к заключению, что у лиц старческого возраста и долгожителей негативное влияние гиперурикемии в большей степени связано с ее провоспалительными эффектами и влиянием на сердечно-сосудистую патологию, нежели на метаболические нарушения. Получены данные о естественном уменьшении содержания липидов по мере старения, а также относительно более низких значениях липидов (в первую очередь, «атерогенных») при фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН), что, по мнению автора, делает целесообразным обсуждение вопроса о необходимости рутинного использования гиполипидемических препаратов и, в первую очередь, статинов, у такого рода больных. Подчеркивается, что необходимость применения статинов как препаратов вторичной профилактики после перенесенных острых сосудистых событий или оперативного лечения при атеросклерозе коронарных, сонных или периферических артерий не вызывает сомнений.

Автор отмечает, что высокий уровень лептина у пациентов старческого возраста и долгожителей с одной стороны, может быть ассоциирован с

худшими функциональными способностями, но и иметь позитивное прогностическое значение для течения ХСН, остеопороза и анемии.

Пятая глава посвящена анализу композиционного состава тела у долгожителей с ИБС в сопоставлении с минеральной плотностью костной ткани, выраженностью старческой астении, в зависимости от наличия таких осложнений как фибрилляция предсердий и ХСН. Доказано, что долгожители с избыточной массой тела и ожирением I степени, страдающие ИБС имеют достоверно большую двухлетнюю выживаемость, чем долгожители с нормальной массой тела. Это позволяет пересмотреть подходы к достижению «оптимальной» массы тела у долгожителей.

В шестой главе представлен анализ минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у долгожителей и пациентов старческого возраста с ИБС в зависимости от наличия ХСН.

Седьмая глава посвящена анализу изменений фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови у пациентов старческого возраста и долгожителей с ИБС. Зависимости уровня этого маркера от коморбидной патологии, состояния показателей углеводного, липидного, пуринового обменов, минеральной плотности костной ткани, выраженности старческой астении не обнаружено.

В восьмой и девятой главах диссертации представлены результаты исследования провоспалительных медиаторов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС и без ИБС в зависимости от клинической характеристики, наличия коморбидных заболеваний, структурно-функциональных свойств миокарда, выраженности старческой астении, композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани. Автором доказано, что наиболее значимыми благоприятными прогностическими факторами при ИБС у пациентов старческого возраста являются мужской пол, ожирение, низкий уровень ФНО- α , меньшая выраженность старческой астении. Полученные

результаты подтверждают значимую роль субклинического воспаления в развитии и прогрессировании ИБС.

В «Обсуждении полученных результатов» в аналитической форме, удобной для восприятия, обобщён объёмный фактический материал, изложены и обсуждены основные данные по результатам проведённых исследований.

Таким образом, все главы диссертации логически связаны между собой и завершается работа развернутым заключением, где отражена суть основной части настоящего научного исследования.

Выводы и практические рекомендации убедительны, являются следствием полученных результатов и соответствуют теме и цели исследования.

Список литературы полный, составлен в соответствии с современными требованиями.

Все разделы диссертации достаточно полно освещены в научной медицинской печати. По результатам исследования автором опубликовано 120 научных работ, из них 20 научных статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, 9 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, содержит обоснование актуальности исследования, научной новизны, практической значимости.

Диссертация заслуживает положительной оценки, написана грамотно, читается с большим интересом, прекрасно иллюстрирована, познавательна для врачей-терапевтов и врачей-гериатров. Принципиальных замечаний нет.

В порядке научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Что, по Вашему мнению, преобладает при ИБС у пациентов старческого возраста воспаление, ассоциированное с возрастом или воспаление, ассоциированное с коморбидными заболеваниями и состояниями?

2. Начиная с какого возраста и как часто Вы рекомендуете определять больным ИБС уровень провоспалительных цитокинов для прогноза течения заболевания?

3. Частота применения пациентами статинов пожилого и старческого возраста была крайне низкой, не смотря на перенесенные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. Какова была частота применения эзетимиба или фибратов обследованными пациентами?

4. Меньшую частоту глюкозурии у пациентов старческого возраста, по Вашему мнению, можно рассматривать как более легкое течение сахарного диабета или как следствие выявленного снижения скорости клубочковой фильтрации?

Данные вопросы носят скорее формальный характер и ни в коей мере не умаляют общей положительной оценки диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Тополянской Светланы Викторовны на тему: «Особенности метаболических нарушений и субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки), является самостоятельной завершённой научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы современной клиники внутренних болезней по оценке течения ИБС у пациентов старческого возраста и долгожителей на основе разработанной концепции роли субклинического воспаления и метаболических нарушений.

Актуальность проблемы, методический подход, научная новизна и практическая значимость данной работы полностью соответствуют требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от

20.03.2021 г. № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждение искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой терапии с курсами кардиологии,
функциональной диагностики и гериатрии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени
В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(научная специальность 14.01.04 – Внутренние болезни),
доктор медицинских наук, доцент

Липатова Татьяна Евгеньевна

«28» сентября 2022 г.

Подпись д.м.н, доцента Липатовой Т.Е. заверяю:

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства
здравоохранения РФ, доктор медицинских наук, доцент

«28» сентября 2022 г.

А.С. Федонников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел. (845-2)-27-33-70; (845-2)-49-33-03.
E-mail: meduniv@sgmu.ru
Адрес официального сайта организации: <http://www.sgmru.ru/>