

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ

Минздрава России

д. м. н. профессор

Давыдкин И.Л.

« 22 »



20 22 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Тополянской Светланы Викторовны на тему «Особенности метаболических нарушений и субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте», на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.18 «Внутренние болезни» (Медицинские науки).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место в общей структуре заболеваемости и смертности населения как в Российской Федерации, так и во многих странах мира. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние годы в улучшении прогноза при данной патологии, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается по-прежнему высокой, что связано в немалой степени с постарением населения и накоплением в популяции лиц, страдающих указанными заболеваниями. При этом в старческом возрасте не только чаще возникают различные соматические заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, но и меняется течение патологических процессов.

Вместе с тем, по мере старения человека повышается содержание провоспалительных медиаторов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α ,

С-реактивного белка) даже при отсутствии клинических признаков воспаления. Увеличение концентрации провоспалительных медиаторов сопровождается возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, остеопороза и саркопении.

В связи с вышесказанным исследование особенностей течения и факторов риска ИБС у лиц старческого возраста и долгожителей, а также изучение роли субклинического воспаления при ряде патологических процессов у этой категории больных является важным, а актуальность диссертации Тополянской С.В. не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором впервые изучено состояние цитокинового статуса во взаимосвязи с различными метаболическими нарушениями и другими возраст-ассоциированными патологическими состояниями у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. Продемонстрировано наличие субклинического воспаления с высокой частотой незначительного повышения содержания таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, что позволяет говорить о важной патогенетической роли субклинического воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии (ИБС, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий). Наряду с этим выявлена взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов и метаболическими нарушениями.

Комплексный анализ состояния пуринового, липидного и углеводного обменов, минеральной плотности и метаболизма костной ткани, содержания и метаболизма жировой ткани, мышечной ткани, а также фактора роста соединительной ткани позволил выявить разнообразные особенности метаболических нарушений у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Автором сформулирована концепция значимости исследования особенностей метаболических нарушений и субклинического системного воспаления для тактики ведения, построения прогноза течения и эффективности терапии ИБС у лиц старческого возраста и долгожителей.

Полученные данные позволяют говорить о значительной распространенности и важной роли субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте. Проведенное исследование расширяет представления об участии субклинического системного воспаления в формировании различной, в том числе сердечно-сосудистой, патологии у лиц старческого возраста и долгожителей. Результаты выполненной научной работы свидетельствуют об особенностях многообразных метаболических нарушений у больных ИБС в старческом возрасте (и, прежде всего, у долгожителей), что следует учитывать при выборе тактики ведения таких пациентов. Выявленные особенности метаболических нарушений и субклинического воспаления могут быть использованы в различных лечебных учреждениях, особенно гериатрического профиля, для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у таких больных.

Степень достоверности и обоснованности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных данных подтверждается достаточной выборкой обследованных больных, соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам, применением широкого спектра современных высокочувствительных лабораторных и инструментальных методов исследования, комплексной гериатрической оценки, а также использованием адекватных методов статистического анализа при обработке полученных данных.

Результаты данной научно-исследовательской работы опубликованы в рейтинговых научных российских и международных журналах, доложены на различных российских и международных конференциях и конгрессах, что подтверждает их обоснованность.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит концепция диссертационного исследования и ее реализация на всех этапах научной работы. Автор принимала непосредственное участие в выборе темы научного исследования, постановке задач, разработке клинико-лабораторных протоколов исследования, всестороннем клиническом обследовании (включая комплексную гериатрическую оценку) больных, в сборе данных и их статистическом анализе.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования Тополянской С.В. внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», а также применяются в практической деятельности ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3» и ГКБ им.С.С.Юдина г. Москвы.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование Тополянской С.В. «Особенности метаболических нарушений и субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте» соответствует формуле специальности 3.1.18 «Внутренние болезни» и областям исследования: п. № 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. № 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Цель и задачи соответствуют названию диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые закономерности, установленные автором по результатам исследования. Обоснованность выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала, адекватной статистической обработкой, корректным анализом и интерпретацией полученных данных.

Работа выполнена на современном методическом уровне. Полученные результаты не противоречат данным, представленным по данной тематике в независимых источниках. В работе использованы современные методики сбора и обработки информации с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Достоверность полученных результатов обеспечена применением методов исследования, адекватных поставленным задачам. Количество оцениваемых показателей достаточно для проведения полноценного анализа и формулировки достоверных выводов.

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

Диссертационная работа изложена на 424 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, 9 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 931 источник. Диссертация иллюстрирована 57 рисунками и 242 таблицами.

Введение отражает актуальность, четко сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 автором представлен анализ литературы, позволяющий в полной мере оценить современные аспекты различных метаболических нарушений, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Наряду с этим приведен подробный обзор роли субклинического воспаления при различных возраст-ассоциированных заболеваниях и значении ключевых провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-

альфа при разнообразной патологии. Обзор написан в хорошем литературном стиле и грамотным языком изложения.

В главе 2 описаны материалы и методы научного исследования, представлена общая характеристика исследуемых больных, критерии включения и невключения пациентов в работу, методы исследования и обработки данных. Все представленные методы адекватны поставленным задачам и не вызывают сомнений в их достоверности. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Число больных достаточно для проведения адекватного статистического анализа и обоснования выводов.

Результаты собственных исследований представлены в главе 3. Раздел 3.1 посвящен изучению распространенности гиперурикемии у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей, а также роли мочевой кислоты при различной патологии. В ходе данного исследования выявлена высокая частота гиперурикемии, причем у женщин значительно бóльшая, чем у мужчин. Предикторами гиперурикемии в изученной группе больных была азотемия и наличие хронической сердечной недостаточности.

В исследовании липидного состава крови обнаружено более низкое содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина у долгожителей, по сравнению с пациентами в возрасте 75-79 лет. При этом более значимое снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности зарегистрировано у больных, никогда не получавших статины.

При изучении адипокинового статуса отмечена высокая распространенность патологического содержания лептина в крови больных старческого возраста и у долгожителей с ИБС. Повышение лептина ассоциировалось, прежде всего, с метаболическими нарушениями (особенно, с сахарным диабетом и ожирением), а более низкие показатели – с хронической сердечной недостаточностью и анемией.

В разделе 3.4 показано, что у больных в старческом возрасте и у долгожителей с ИБС наблюдается более легкое, чем у пожилых лиц, течение

сахарного диабета с более низкими показателями гликемии, глюкозурии, индекса массы тела и с меньшей выраженностью дислипидемии.

В группе долгожителей с ИБС обнаружена высокая распространенность избыточной массы тела или ожирения I степени, а также большая доля лиц с нормальными показателями минеральной плотности костной ткани и отсутствием саркопении. Установлены достоверные взаимосвязи между содержанием жировой и тощей ткани, а также минеральной плотностью костной ткани, с одной стороны, и мышечной силой, и выраженностью старческой астении – с другой. При изучении остеопороза у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей была установлена взаимосвязь между показателями минеральной плотности костной ткани и функциональной активностью больных.

В разделе 3.7 представлены результаты изучения фактора роста соединительной ткани у больных ИБС в старческом возрасте, которые свидетельствуют об отсутствии значимой взаимосвязи этого фактора с какими-либо патологическими состояниями в этой группе пациентов.

Заключительные разделы главы «Результаты собственных исследований» посвящены изучению субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей. В ходе данной научной работы продемонстрирована высокая частота повышения содержания провоспалительных цитокинов, не сопровождавшегося при этом клиническими признаками воспалительной реакции. Установлена достоверная взаимосвязь между повышением провоспалительных цитокинов и сердечно-сосудистой патологией, прежде всего, ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Наряду с этим обнаружено, что смертность больных с повышенным содержанием фактора некроза опухоли-альфа была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным его уровнем.

В настоящем исследовании показано также, что метаболические нарушения и, прежде всего, гиперурикемия и дислипидемия, имеют прогностическое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, особенно хронической сердечной недостаточности и

фибрилляции предсердий. С другой стороны, при гиперурикемии и дислипидемии отмечено существенное повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови.

В заключительной главе диссертационной работы проведено аналитическое обсуждение результатов проведенного исследования в сопоставлении с имеющимися в медицинской научной литературе данными.

Работа завершается выводами, практическими рекомендациями, возможными направлениями дальнейшей разработки темы, списком литературы и использованных в диссертации сокращений.

Выводы соответствуют задачам исследования и раскрывают поставленную цель.

Таким образом, научная работа Тополянской С.В. представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения и выводы диссертации, отражена обобщающая характеристика работы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации отражены в 120 научных работах (87 – в российской печати, 33 – в зарубежной), из них 20 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 9 – в журналах из Перечня изданий, индексированных в международных базах данных и системах цитирования Scopus, WoS, PubMed. Материалы диссертации доложены на 15 международных конгрессах и конференциях и на 32 Всероссийских.

Рекомендации по использованию результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы

Результаты исследования могут быть внедрены в практику различных лечебных учреждений, в первую очередь гериатрического профиля, для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у больных старческого возраста и долгожителей.

Основные положения и выводы диссертационной работы могут быть рекомендованы для включения в программы обучения ординаторов, циклы профессиональной переподготовки и повышения квалификации терапевтов, кардиологов, гериатров, врачей общей практики.

Принципиальные замечания по автореферату и диссертационной работе отсутствуют.

Заключение

Диссертационная работа Тополянской Светланы Викторовны на тему: «Особенности метаболических нарушений и субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте», представленная к защите на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.18 «Внутренние болезни» (Медицинские науки), является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема – изучение особенностей различных метаболических нарушений у больных ИБС в старческом возрасте и у долгожителей, а также роли субклинического системного воспаления при различной возраст-ассоциированной патологии, что требует персонифицированного подхода к тактике ведения таких пациентов и имеет важное значение в улучшении прогноза и увеличении продолжительности жизни у этой категории больных.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18 «Внутренние болезни» (Медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Тополянской С.В. на тему «Особенности метаболических нарушений и субклиническое воспаление у больных ИБС в старческом возрасте» был заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 06.09.22)

Заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент
« 22 » сентября 2022 г.

**Булгакова
Светлана Викторовна**

Подпись доктора медицинских наук Булгаковой С.В. заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор



Ольга Вячеславовна Борисова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, дом 89.
Телефон: +7 (846) 374-10-01. сайт: <https://samsmu.ru>; e-mail: info@samsmu.ru