

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Ступаковой Киры Алексеевны «Метаболический синдром,
ассоциированный с генетическим полиморфизмом: клинические
особенности, половой диморфизм, лечение, прогноз», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы

Актуальность темы диссертационного исследования Ступаковой К.А. определяется несколькими важными позициями. Во-первых, частота метаболического синдрома (МС) в популяции за последние десятилетия значительно возросла в большинстве странах Европы и Азии. Во-вторых, МС сегодня дебютирует в среднем или молодом возрасте. В-третьих, формирование МС существенно ухудшает кардиоваскулярный риск. В-четвертых, принципы немедикаментозного и медикаментозного характера во многом являются недостаточными.

Вместе с тем, несмотря на результаты активного изучения важнейших патогенетических механизмов формирования МС, а также данные многочисленных контролируемых исследований, посвященных оптимальным режимам органопroteкции, проблема лечения и прогноза сегодня выходит на первый план среди заболеваний внутренних органов.

У большинства больных метаболическим синдромом имеет место генетические механизмы его формирования, что во многом определяет прогрессирующий характер синдрома и негативный прогноз.

Диссертационное исследование Ступаковой К.А. в представленном контексте является, безусловно, актуальным для современной клиники внутренних болезней, кардиологии и эндокринологии, поскольку посвящено изучению общности патогенетических механизмов, в том числе и ранее недостаточно исследованных у больных генетически индуцированным вариантом заболевания. Это позволило диссертанту предложить использовать в комплексной патогенетически обоснованной терапии сеансов гипокси-

гиперокситерапии (ГГТ), как одного из универсальных немедикаментозных направлений коррекции общности механизмов формирования и взаимного усугубления метаболических нарушений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Ступакова К.А. четко сформулирована цель работы – изучить общность патогенетических механизмов формирования МС, гендерные особенности его течения, оптимизировать лечение и улучшить прогноз путем использования в комплексном продолжительном лечении сеансов ГГТ.

Для достижения цели обследовано 145 больных МС, которым выполнено генетическое обследование. В зависимости от выявления/не выявления генов-кандидатов, пациенты были распределены в основную группу (70 человек) с позитивными тестами генотипирования и группу сравнения (75 человек) с отрицательными результатами. Критериями включения явились: полный/неполный МС, возраст от 18 до 60 лет; лица европеоидной расы; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Методом случайной выборки представители основной группы распределены в две однотипные подгруппы наблюдения (по 35 человек в каждой). Подгруппы 1 и 2 были статистически однородными по возрасту ($t=3,1$, $p=0,08$), полу ($\chi^2=0,3$, $p=0,70$), длительности и числу компонентов МС ($t=3,1$, $p=0,11$ и $t=0,4$, $p=0,69$ соответственно). 1-я и 2-я подгруппы основной группы статистически не различались от группы контроля, а также от группы условно здоровых людей по возрасту ($\chi^2=0,7$, $p=0,68$) и полу ($\chi^2=1,3$, $p=0,24$).

В 1-ю из них вошли лица, которые получали только медикаментозное лечение (ингибитор АПФ/сартан, бета-адреноблокатор, и/или антагонист медленных кальциевых каналов, метформин/бигуанид/акарбоза, ингибитор ГМГ-Ко редуктазы в среднесуточных дозах 20-40 мг по аторвастатину, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). Пациентам 2-ой подгруппы в дополнении к аналогичному медикаментозному лечению проводили ежедневные сеансы ГГТ (гипокси-гипероксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия). Пациенты группы сравнения получали

аналогичную медикаментозную терапию. Группа контроля состояла из 30 условно здоровых людей аналогичного пола и возраста.

При знакомстве с диссертацией хотелось бы отметить, что обзор литературы изложен грамотным научным языком, в нем представлены весьма важные данные, как об известных, так и малоизученных патогенетических механизмах формирования МС, клинических особенностях течения симптомов МС. В подразделе 1.1 изложены вопросы факторов формирования МС. Подраздел 1.2 содержит информацию о диагностике МС. Подраздел 1.3 содержит данные о лечении МС. Анализ обзора литературы позволяет сделать вывод о глубокой проработке материала, как обзорных публикаций, так и контролируемых и неконтролируемых статей, что указывает на компетентность автора по изучаемой проблеме.

Раздел 2 содержит два подраздела. В первом из них дана подробная характеристика пациентов, критериев включения/исключения, рандомизации в группы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза МС, рандомизация в группы наблюдения (рисунок 2.1), характеристика больных и здоровых, частота типов генетического полиморфизма, ассоциированная патология.

Методы исследования, представленные в разделе 2.2, сгруппированы по категориям (клинические, функциональные, инструментальные, лабораторные, социологические и статистические). Соискателем перечислены марки аппаратуры и страны-производители. Они в полной мере отражают весь объем выполненных многочисленных исследований, современны и адекватны поставленным задачам. Также следует отметить применение автором высокоинформативных методов морфофункционального исследования сердца (ЭКГ покоя, велоэргометрия, холтеровское мониторирование артериального давления, вариабельности ритма сердца и артериального давления, эхокардиографическое исследование), которые были использованы для изучения кардиальной гемодинамики и базировались на использовании современной диагностической медицинской аппаратуры. Автором подробно описаны методики, при помощи которых выполнен комплекс инструментальных

исследований, а также критерии диастолической дисфункции и ее типов, расчет массы миокарда левого желудочка и ее индекса. В этом же подразделе представлены критерии оценивания эффективности лечения.

Статистическая обработка материала проведена с применением статистической программы «Statistica 6.0», что при использовании соответствующих параметрических и непараметрических пакетов достаточно для получения обоснованных и достоверных результатов.

Раздел 3 посвящен клиническому течению метаболического синдрома, ассоциированного с генетическим полиморфизмом. В нем описаны многочисленные параметры клинических проявлений МС, гипертензивных кризов, степени ожирения, структурно-функциональных показателей сердца, выраженности гипертрофии разных отделов сердца, состояние систолической и диастолической функции левого желудочка, параметров ЭКГ покоя, оценены варианты нарушений сердечного ритма, типы суточной вариабельности сердечного ритма и артериального давления, величина периферического сосудистого сопротивления, комплекс лабораторного исследования. Анализ табличных данных чередуется с размышлениями автора, данными литературных источников, схемами отдельных патогенетических механизмов, что является не только своеобразным украшением работы, но и демонстрирует ее глобальность.

Раздел 4 посвящен гендерным различиям клинических проявлений у больных генетически индуцированным МС.

В разделе 5 приведена динамика клинических проявлений МС на фоне годичного лечения с использованием традиционного медикаментозного лечения и в комбинации с ГГТ. В конце данного раздела, автор резюмирует, что ГГТ как компонент длительной лечебной программы позволяет уменьшить клинические проявления гипертензивного, аритмического, кардиального и почечного синдромов и трансформировать МС в латентное (бессимптомное, малосимптомное) течение.

Раздел 6 посвящён результатам лечения и прогнозу. Автором проведен анализ эффективности годичного лечения, проанализированы факторы,

влияющие на нее. Далее анализу подвергнуты факторы, оказывающие влияние на прогноз и продолжительность жизни для каждой группы наблюдения. Важным являются результаты анализа таблицы 6.5, где диссертант представил влияние на эффективность лечебных мероприятий отдельных классов лекарственных препаратов и ГГТ. Соискателем подчеркивается, что причинами смерти больных во всех группах явились внезапная сердечная смерть, кардиоваскулярные и цереброваскулярные катастрофы. При этом, если сосудистые катастрофы объяснимо явились комплексом одновременно существующих и прогрессирующих метаболических нарушений, то внезапная сердечная смерть является скорее следствием высокой частоты зафиксированных желудочковых нарушений ритма, в том числе и высоких градаций. При этом наибольшая частота этих событий отмечена именно в подгруппе 1 основной группы с генетическими мутациями, лежащими в основе как метаболических нарушений, так и форсированного прогрессирования гипертензивных и гипертрофических процессов миокарда. Завершает данный раздел информация о побочных эффектах терапии, которые наблюдались в процессе проведения наблюдения.

Раздел, посвященный анализу и обобщению результатов исследований написан понятным научным языком и представляет собой анализ и сопоставление полученных результатов в сравнении с литературными данными. Следует подчеркнуть, что результатом этого анализа является выход в практику, на конкретный режим лечения / профилактики, позволяющие улучшить прогностические показатели.

Выводы диссертации Ступаковой К.А. являются логичным завершением изучения генетических вариантов патогенетических построений в формировании МС, обоснованию целесообразности использования в качестве компонента комплексной программы ГГТ и доказательству ее эффективности относительно вазо- и кардиопротекции у данной категории больных.

Практические рекомендации конкретные, простые, воспроизводимые в реальной клинической практике.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Ступаковой К.А., базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными. Используются авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Новизна научных положений доказана на основании тщательного анализа русскоязычных и англоязычных источников научной литературы. Впервые детализированы и систематизированы представления об особенностях клинических и лабораторных проявлений МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом. Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов (метаболических, ангиотензин-альдостероновых, адреналовых, эндотелиальных) формирования и взаимного усугубления МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом. Впервые оценены гендерные различия клинических и лабораторных проявлений при МС, ассоциированном с генетическими нарушениями. Впервые оценена динамика клинических и лабораторных параметров годичного лечения таких больных. Впервые проанализированы результаты лечения и прогноз у больных МС, ассоциированного с генетическим полиморфизмом. Впервые проанализирована эффективность комплексного лечения с включением сеансов ГТТ.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, в том числе 6 статей, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных

журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объем диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникло непринципиальные пожелания:

1. С нашей точки зрения выводы 2 и 5 чрезмерно перегружены как текстовой, так и цифровой информацией.
2. В разделе 6 целесообразно было бы представить суммарные эффекты ГГТ при МС в виде таблицы или рисунка.

В порядке обсуждения, хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. Какова частота атеросклеротического поражения сосудов шеи у представителей основной группы?
2. Почему патология почек явилась критерием исключения из исследования?
3. Каковы причины гепатомегалии? Ведь у пациентов отсутствовала хроническая сердечная недостаточность как одна из причин увеличения размеров печени.

Заключение

Диссертационная работа Ступаковой Киры Алексеевны «Метаболический синдром, ассоциированный с генетическим полиморфизмом: клинические особенности, половой диморфизм, лечение, прогноз» посвящена актуальной проблеме внутренней медицины и является полностью завершенным научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, практическому значению, методическому и методическому уровню работа Ступаковой К.А. соответствует критериям, установленным п. 2.2 «Положения о присуждении учёных степеней» Постановления Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. (в

редакции от 10.08.2018 г. № 10-45), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.04 – внутренние болезни),
доцент кафедры фармакологии и клинической
фармакологии им. И.В. Комисарова
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский
университет имени М. Горького»

О.С. Налётова



Официальный оппонент д.м.н. Налётова Ольга Сергеевна согласна на автоматизированную обработку персональных данных _____.

О.Ю. Пантофельман
Помощник ректора по работе с кадрами
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. Горького

