

ОТЗЫВ

официального оппонента, доцента 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Саликовой Светланы Петровны на диссертацию Зеленцовой Лилии Раильевны на тему: «Параклинические признаки атеросклероза у женщин перименопаузального возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.20 – Кардиология

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Зеленцовой Л.Р. выполнена на тему, актуальность которой не вызывает сомнения. Она посвящена оценке влияния факторов риска атеросклероза на формирование его параклинических признаков у женщин перименопаузального возраста. Сердечно-сосудистые заболевания характеризуются (ССЗ) высокой распространенностью и являются одной из ведущих причин смертности в мире. Известно, что женщины в пременопаузе редко страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом. Уильям Хеберден в своем описании стенокардии в 1772 году писал: «Я наблюдал почти сотню людей с этим заболеванием, из которых было три женщины... все остальные были мужчинами». Аналогичным образом, в своей лекции в Университете Джона Хопкинса в 1896 году сэр Уильям Ослер, цитируя описание стенокардии Хебердена, добавил: «В моей собственной серии из сорока случаев истинной стенокардии, была только одна женщина». Однако при наступлении менопаузы у женщин отмечается возникновение и прогрессирование атеросклероза, что способствует увеличению у них распространенности сердечно-сосудистой патологии в 2-6 раз, по сравнению с женщинами сходной возрастной группы, находящихся в пременопаузе. Патогенетические звенья развития атеросклероза у женщин в перименопаузальном периоде до конца не изучены и не могут быть объяснены исключительно традиционными факторами риска. В последние годы

наблюдается высокий интерес отечественных и зарубежных исследователей к параклиническим признакам атеросклероза в связи с возможностями профилактики ССЗ. Ряд исследований показал, что гормональные и метаболические изменения у женщин в перименопаузальном периоде способны усилить действие традиционных факторов риска развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов. Таким образом, детальное изучение параклинических признаков атеросклероза у женщин в перименопаузальном периоде, выявление новых факторов риска и их взаимосвязи с традиционными факторами кардиоваскулярного риска у женщин позволит оптимизировать первичную профилактику ССЗ у данной группы населения, что делает диссертационное исследование Зеленцовой Л.Р. особо актуальным.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Зеленцовой Л.Р. имеет четко сформулированные цель и задачи, для решения которых диссертант избрал адекватные методы и средства. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Зеленцовой Л.Р. базируется на достаточном объеме клинических данных, полученных лично автором, на основе динамического обследования 80 женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода или в периоде ранней постменопаузы, без клинических признаков атеросклероза. Тема диссертации полностью раскрыта и соответствует содержанию. Исследование выполнено в соответствии с намеченным дизайном, анализ полученных результатов проведен с использованием статистических методов. Выводы, сформулированные в диссертационной работе, отражают решение поставленных задач и логически вытекают из анализа обработанного материала.

В работе Зеленцовой Л.Р. впервые показано, что у женщин наблюдается отличие выраженности факторов риска атеросклероза в зависимости от менопаузального статуса. Диссертантом было установлено, что у женщин в период ранней постменопаузы отмечаются более высокие уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка, а также чаще встречаются абдоминальное ожирение, эндотелиальная дисфункция, атеросклеротические бляшки в общих сонных артериях, нарушение диастолической функции левого желудочка, по сравнению с женщинами, находящимися в периоде менопаузального перехода. Показано, что наряду с традиционными факторами риска (артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, абдоминальное ожирение) значимыми предикторами субклинического атеросклероза являются повышение уровня С-реактивного белка (измеренного высокочувствительным методом), наличие эндотелиальной дисфункции и нарушение диастолической функции левого желудочка у женщин перименопаузального возраста.

На основании полученных результатов Зеленцовой Л.Р. впервые построена модель для прогнозирования вероятности развития у женщин перименопаузального возраста параклинического атеросклероза общих сонных артерий.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Результаты, полученные в ходе исследования, имеют важное научное и практическое значение. Выявление взаимосвязей менопаузального статуса с факторами сердечно-сосудистого риска и параклиническими признаками атеросклероза позволит оптимизировать программу первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии у женщин перименопаузального возраста, в том числе относящихся к группе низкого риска по шкале SCORE. Предложено для определения вероятности развития субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста использовать уровень С-реактивного

белка (измеренного высокочувствительным методом), параметры эндотелиальной и диастолической функции. Практическая значимость выполненного исследования заключается в совершенствовании методов оценки вероятности развития параклинического атеросклероза у женщин с помощью компьютерной программы «Калькулятор вероятности обнаружения параклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год».

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация Зеленцовой Л.Р. изложена на 139 страницах машинописного текста, оформлена в традиционном стиле и включает в себя все необходимые разделы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав, в которых отражены материалы и методы исследования, а также полученные результаты. Кроме того диссертация содержит главу «обсуждение полученных результатов», выводы, практические рекомендации, библиографический указатель, включающий 178 источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 30 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цели и задачи исследования сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе «обзор литературы» Зеленцовой Л.Р. достаточно полно проанализированы основные публикации отечественной и зарубежной печати по теме исследования. Обзор литературы занимает 27 страниц машинописного текста, состоит из нескольких подглав. Автором продемонстрирован высокий уровень знания литературы, сделаны акценты на дискуссионные вопросы, указаны проблемы, которые требуют дальнейшего решения. В обзоре литературы приводятся современные сведения о ведущих механизмах поражения сердечно-сосудистой системы у женщин перименопаузального возраста, подчеркивается важность гормональных изменений, метаболических нарушений, субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции в

развитии атеросклероза. Проведен всесторонний анализ данных по изучаемой проблеме. Тем не менее, учитывая сложность выбранной темы и неоднозначность оценки значения в атерогенезе различных патогенетических звеньев у женщин перименопаузального возраста, было бы целесообразным провести изучение имеющейся литературы о роли НАЖБП, которая, по современным представлениям, является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе у женщин исследуемой автором когорты. Список литературы содержит 61 работу отечественных и 117 работ иностранных авторов. Обзор литературы написан хорошим литературным языком. Однако следует отметить, что в обзоре литературы не достаточно полно проанализированы результаты работ последних лет.

Далее представлена глава «Материалы и методы», содержащая дизайн исследования и общую характеристику обследованных пациентов. Исследование включало в себя достаточное количество пациентов: 80 женщин перименопаузального возраста - 45-55 лет, находящихся в периоде менопаузального перехода или ранней постменопаузы по классификации STRAW+10. Работа Зеленцовой Л.Р. выполнена на высоком методическом уровне с использованием адекватных методов клинического, лабораторного, инструментального исследований. В главе подробно описаны методы статистического анализа результатов и математического моделирования.

В третьей главе, посвященной собственным результатам исследования, в полном объеме представлены ответы на поставленные задачи. В первом разделе третьей главы изложены клинические, анамнестические, лабораторные данные сравниваемых групп женщин. Приводятся сведения о распространенности традиционных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. Автор подчеркивает, что у женщин в ранней постменопаузе чаще выявляются негативные метаболические сдвиги и абдоминальное ожирение.

В следующем подразделе 3 главы Зеленцовой Л.Р. излагаются результаты оценки провоспалительного статуса женщин перименопаузального возраста. Из

всех изучаемых показателей (hsCRP, ИЛ-6, гомоцистеин) диссертантом было выявлено только повышение уровня hsCRP, по сравнению с нормой, в обеих группах, статистически значимое у женщин с ранней постменопаузой.

Далее в главе «Результаты исследования» соискателем приводятся данные о состоянии общих сонных артерий и вазорегулирующей функции эндотелия у женщин перименопаузального возраста. Результаты проведенного Зеленцовой Л.Р. исследования свидетельствуют об отсутствии при первичном обследовании значимых различий в распространенности субклинического атеросклероза у женщин сравниваемых групп. Однако автором установлено нарушение вазодилататорной способности сосудов у женщин, находящихся в ранней постменопаузе. Полученные Зеленцовой Л.Р. результаты указывают на связь показателей функции эндотелия сосудов с антропометрическими данными и распространенностью ожирения вне зависимости от менопаузального статуса.

В подразделе, посвященном оценке структурно-функционального состояния миокарда у женщин перименопаузального возраста, автором приводятся результаты эхокардиографического обследования, свидетельствующие о развитии у женщин с ранней постменопаузой диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), ухудшающейся по мере увеличения гипертрофии и массы миокарда ЛЖ, а также возраста, ИМТ и степени висцерального ожирения.

В следующем подразделе Зеленцовой Л.Р. представлены сведения, касающиеся оценки состояния общих сонных артерий у женщин перименопаузального возраста в динамике через 1 год после включения в исследование. Автором установлено, что субклинический атеросклероз регистрировался у 33,3% женщин. Через 1 год при повторном обследовании у пациенток отмечалось увеличение количества атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также выявление значимого прироста показателя толщины

комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и скоростных показателей кровотока с обеих сторон.

Следующая подглава 3 главы диссертации Зеленцовой Л.Р. посвящена анализу воздействия факторов риска на формирование субклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста. Зеленцовой Л.Р. было показано, что среди женщин с обнаруженным субклиническим атеросклерозом была выше удельная доля лиц, имеющих при первичном обследовании артериальную гипертензию, ожирение или избыточную массу тела, абдоминальное ожирение, повышение уровня СРБ, нарушение структурно-геометрической модели миокарда, эндотелиальную дисфункцию и нарушение диастолической функции ЛЖ.

В следующем подразделе 3 главы автором приводятся результаты прогнозирования развития субклинического атеросклероза общих сонных артерий у женщин перименопаузального возраста, осуществленного с помощью метода деревьев классификации. Диссертантом была получена обобщенная модель, на основе которой разработана компьютерная программа «Калькулятор вероятности обнаружения параклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год».

Заключительный подраздел 3 главы посвящен обзору клинических случаев, подтверждающих основные выводы проведенного исследования. Полученные результаты исследования Зеленцовой Л.Р. наглядно отражены в таблицах и рисунках.

Четвертая глава диссертации представляет собой обсуждение результатов исследования, в котором автор подвергает глубокому и всестороннему анализу полученные факты, сопоставляя их с данными отечественной и зарубежной литературы.

Выводы хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, вытекают из результатов исследования. Полученные данные позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ по шифру специальности 3.1.20 – Кардиология и 1 статья в издании, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования (GeoRef).

По результатам диссертационного исследования было получено свидетельство на программу ЭВМ № 2022665498 «Калькулятор вероятности обнаружения параклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год».

Данные диссертации внедрены в лечебную работу ГАУЗ «ООКБ №2» г. Оренбурга и Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России для прогнозирования наличия атеросклероза у женщин перименопаузального возраста через 1 год и в учебный процесс на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты и выводы работы Зеленцовой Л.Р. могут быть использованы в практической работе врачей-терапевтов, кардиологов, гинекологов для прогнозирования наличия параклинического атеросклероза у женщин перименопаузального возраста, в учебном процессе на кафедрах терапевтического профиля медицинских вузов, а также при планировании дальнейших научных исследований по данной проблеме.

В целом, содержание работы Зеленцовой Л.Р. не вызывает принципиальных возражений и оставляет впечатление завершенной научно-квалификационной работы.

Однако в ходе рецензирования диссертации к соискателю возникли вопросы, требующие уточнения:

1. Известно, что в настоящее время существует большое количество маркеров хронического системного воспаления. В Вашем исследовании для оценки выраженности субклинического воспаления

у женщин перименопаузального возраста определялись высокочувствительный СРБ, ИЛ-6 и гомоцистеин С. Чем был обусловлен Ваш выбор?

2. При оценке провоспалительного статуса у женщин, включенных в исследование, Вами было установлено отсутствие повышения уровня ИЛ-6 и гомоцистеина С, а также отсутствие межгруппового отличия в их содержании. При этом уровень hsСРБ был выше нормы в обеих группах наблюдения, значимо нарастая у женщин с ранней постменопаузой. Чем Вы можете объяснить подобные результаты?
3. В Вашем исследовании была выявлена взаимосвязь между количеством у женщин беременностей и аборт в анамнезе и наличием диастолической дисфункции левого желудочка? Какие патофизиологические механизмы, на Ваш взгляд, могут объяснить существование этой связи?
4. Основываясь на результатах Вашего исследования, не могли бы Вы сформулировать основные положения первичной профилактики атеросклероза у женщин перименопаузального возраста?

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в традиционном стиле, составлен в соответствии с имеющимися требованиями и полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Зеленцовой Лилии Раильевны на тему «Параклинические признаки атеросклероза у женщин перименопаузального возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - Кардиология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится

решение важной задачи современной кардиологии – определение стратификации сердечно-сосудистого риска и выявление новых маркеров атеросклероза у женщин перименопаузального возраста.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Зеленцовой Лилии Раильевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Официальный оппонент:

Доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук (по специальностям 1.5.22.- клеточная биология, 3.1.20.-кардиология),

доцент



Саликова Светлана Петровна

Контактная информация:

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; телефон: +7 (812) 702-37-02.

Телефон оппонента: +7-9531709012

e-mail оппонента: svetlana.salikova@yahoo.com

e-mail организации: vmeda-na@mil.ru

«05» июля 2023 года

