

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Скибицкого Виталия Викентьевича на диссертацию Дворяниновой Виктории Юрьевны «Оптимизация органопротекции у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в постменопаузе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04- «Внутренние болезни».

Актуальность работы несомненна и обусловлена высокой медицинской и социальной значимостью проблема оптимизации фармакотерапии у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом (МС). МС в настоящее время рассматривается как неинфекционная эпидемия, которая по данным ряда исследований охватывает около четверти работоспособного населения, является весомым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа.

Согласно современным представлениям, МС характеризуется висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена, а также артериальной гипертензией.

У женщин в постменопаузе пусковым фактором в формировании МС является дефицит эстрогенов. Учитывая иницирующую роль дефицита эстрогенов была сформулирована концепция менопаузального метаболического синдрома (ММС), который развивается по традиционному механизму. Клиническая значимость метаболических нарушений заключается в их ассоциации с риском развития ССЗ и СД 2 типа у женщин в постменопаузальном периоде. Изучение значимости отдельных компонентов

в патогенезе ММС с использованием современных методов, доступных здравоохранению, является важным аспектом, определяющим прогноз и возможность профилактики осложнений синдрома. Актуальным научным направлением, имеющим большое практическое значение, является разработка и внедрение алгоритма медикаментозной терапии, которая бы обеспечивала не только компенсацию основных проявлений ММС, но и улучшение прогноза в целом, что невозможно без воздействия на органы-мишени.

В последнее время пристальное внимание обращено к роли дефицита эстрогенов, обусловленного менопаузой, в патогенезе ММС и сердечно-сосудистых заболеваний. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении распространенности сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин после наступления менопаузы. В ряде популяционных исследований получены убедительные данные о важном патофизиологическом значении менопаузы, как фактора риска ССЗ, оказывающим дополнительное негативное воздействие. В Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии по лечению артериальной гипертензии 2013г. подчеркивается, что менопаузальную гормональную терапию (МГТ) не следует назначать для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время МГТ используется с целью купирования менопаузальных расстройств; сердечно-сосудистый риск, связанный с назначением гормональной терапии, превышает выгоду у пожилых женщин в постменопаузе. Эту терапию не следует назначать с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ у женщин старших возрастных групп. Однако, согласно рекомендациям международного общества по менопаузе 2016 г., МГТ может способствовать улучшению профиля сердечно-сосудистого риска благодаря своему положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы. Растет количество данных, свидетельствующих о

преимущества первичной профилактики ишемической болезни сердца и снижение общей смертности среди женщин, у которых МГТ была начата в период близкий к менопаузе. По результатам Кокрановского анализа и других метаанализов, выявлено стабильное снижение общей смертности у женщин, начавших прием МГТ в возрасте до 60 лет и/или в течение 10 лет после наступления менопаузы. В этой связи фармакологическая коррекция дефицита эстрогенов, обусловленного менопаузой, наравне с нормализацией артериального давления, компенсацией нарушений углеводного и липидного метаболизма рассматривается в качестве важного компонента комплексной терапии у пациенток с ММС, предполагающей не только редукцию менопаузальных расстройств, но и способствующей улучшению прогноза в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Однако на современном этапе развития медицины оптимальный подход к соответствующей терапии остается недостаточно разработанным. Кроме того, способность менопаузальной гормональной терапии оказывать органопротективное действие изучена недостаточно. Из этого следует, что задача оптимизации фармакотерапии у пациенток с ММС является весьма актуальной. Решению этой задачи и посвящена настоящая диссертационная работа.

Целью работы явилась разработка оптимального подхода к фармакологической коррекции компонентов ММС и органопротекции у женщин в постменопаузе при использовании МГТ и антигипертензивной терапии.

Для реализации этой цели были поставлены такие **задачи**, как изучение особенности течения ММС и АГ у пациенток в постменопаузе; изучение степени влияния дефицита эстрогенов на компоненты ММС и сосудистую эластичность у женщин в постменопаузе; оценка эффективности и безопасности МГТ, метформина, ситаглиптина/метформина и сибутрамина/микrokристаллическая целлюлоза в коррекции компонентов ММС, ангио- и кардиопротекции, а также влияние на качество жизни у

женщин в постменопаузе с ММС и АГ; оценка эффективности и безопасности различных режимов антигипертензивной терапии и их ангио-, кардио- и нефропротективные эффекты у женщин в постменопаузе с ММС и АГ, получающих МГТ; разработка алгоритма дифференцированного применения МГТ, метформина, ситаглиптина/метформина и сибутрамина/микрокристаллическая целлюлоза и антигипертензивной терапии.

Научная новизна работы неоспорима, поскольку выполнено сравнительное системное исследование состояния органов-мишеней при ММС в условиях дефицита эстрогенов и доказана значимость дефицита эстрогенов в развитии сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции. Особого внимания заслуживает проведенное автором многокомпонентное изучение состояния артериальной стенки, как органа-мишени, включая оценку центрального аортального давления и степень аугментации отраженной волны, эндотелиальной функции, скорости распространения пульсовой волны у пациенток с ММС в постменопаузе. В результате этого исследования приведены убедительные данные о значительном вкладе дефицита эстрогенов в развитие ригидности артериальной стенки, ухудшение эндотелиальной функции.

Доказано, что в изучаемых условиях применение МГТ в комбинации с метформином при ММС приводит к снижению инсулинорезистентности, улучшению показателей липидного, углеводного обмена, коррекции сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции. Впервые было показано, что сочетание МГТ с метформином и ситаглиптином при выявленных нарушениях углеводного обмена эффективно для коррекции инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и оказывает положительный эффект на эластические свойства артериальной стенки и эндотелиальную функцию. Впервые была продемонстрирована возможность дополнительного снижения артериального давления, улучшения эндотелиальной функции и состояния сосудистой стенки при совместном

применении лозартана и МГТ. Впервые автор исследования аргументирует преимущества совместного назначения периндоприла и МГТ с позиции органопротекции.

Степень научной новизны и достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку был использован большой объем клинического материала, применены научно обоснованные лабораторные и инструментальные методы обследования, а также корректные методы математической статистики.

Практическая значимость и реализация результатов исследования

В ходе проведенного исследования были получены данные об особенностях течения ММС у пациенток в постменопаузе, а также о показателях состояния сосудистой стенки, параметрах центральной гемодинамики, липидного и углеводного обмена. Доказано, что у пациенток с ММС дефицит эстрогенов является весомым фактором риска повреждений сосудистой стенки, почек. Для данной когорты пациенток разработан дифференцированный подход к выбору оптимальной фармакотерапии, обеспечивающей коррекцию эстроген-дефицита и снижение сердечно-сосудистого риска. Предложенный автором алгоритм отличается простотой, что обеспечивает его беспрепятственное внедрение в клиническую практику, а эффективность данного подхода убедительно доказана в ходе диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту, адекватно отражают сущность исследования в целом и обобщенные результаты, полученные на каждом из этапов работы.

Апробация работы. По результатам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 6 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Материалы исследования в достаточной мере представлены на конференциях и конгрессах национального уровня.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста и представлена в классическом стиле. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав с изложением результатов собственных исследований, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 80 отечественных и 81 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 23 рисунками.

Во введении диссертации представлена информация об актуальности и степени разработанности темы, также рассмотрен вопрос о распространенности ММС и о необходимости детальной оценки состояния органов-мишеней у таких пациенток. Обоснована необходимость оптимизации фармакотерапии у данной категории больных с учетом возможности органопротективных свойств менопаузальной гормональной терапии.

Обзор литературы состоит из десяти подразделов, в которых с научной позиции рассматриваются ММС и его компоненты, а также способы их фармакологической коррекции. Представлены и проанализированы результаты многоцентровых клинических исследований, данные мета-анализов, в которых изучалась эта проблема. Диссертантом аргументировано подчеркивается, что дефицит эстрогенов, обусловленный менопаузой, является мощным, независимым, хотя и потенциально модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделено влиянию дефицита эстрогенов на состояние органов-мишеней, что, по сути, является ключевым механизмом, определяющим возрастание кардиоваскулярного риска у пациенток с артериальной гипертензией и ММС. Обобщая данные литературы, автор логично обосновывает необходимость оптимизации фармакотерапии у таких пациенток, которая при адекватной коррекции дефицита эстрогенов обеспечивала решение стратегической задачи - снижение сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы исследования представлены во второй главе. Они адекватно выбраны и позволили автору успешно решить поставленные задачи. Работа выполнена в дизайне открытого проспективного сравнительного клинического исследования в два этапа.

На первом этапе исследования изучались особенности течения ММС и АГ у пациенток в постменопаузе, а также степень влияния дефицита эстрогенов на компоненты ММС и сосудистую эластичность у женщин в постменопаузе. Пациенткам проведено физикальное обследование, суточное мониторирование артериального давления, биохимический анализ крови, определение микроальбуминурии (МАУ), скорости проведения пульсовой волны (СПВ), аппланационная тонометрия с расчетом центрального аортального давления и индекса аугментации, эхокардиография, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, а также оценка эндотелий-зависимой вазодилатации. Результаты этого исследования представлены в третьей главе.

На втором этапе работы, представленном в 3-5 главах, осуществлялось сравнение эффективности различных видов терапии в параллельных группах. В каждую из сравниваемых групп были включены пациентки в постменопаузе (критерии согласно STRAW+10: уровень ФСГ более 25 мМЕд/мл, уровень эстрадиола, АМГ и ингибина В ниже референсных значений, появление симптомов, преимущественно вазомоторного характера), АГ 1-2 степени, ММС. Пациентки разных групп не имели достоверных отличий по демографическим и клиническим признакам. У них оценивались следующие параметры: уровень систолического и диастолического артериального давления, данные СМАД и аппланационной тонометрии, СПВ на каротидно-феморальном участке, а также лабораторные показатели: (креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), МАУ, МК крови, гормональный статус, показатели углеводного обмена и липидный спектр). Период наблюдения во всех группах составил 36 недели.

Третья глава диссертации посвящена сравнительной оценке состояния органов-мишеней у женщин в постменопаузе с ММС. Всего было обследовано 160 пациенток. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Критерии диагностики МС аналогичны критериями IDF 2005 г. Результаты продемонстрировали, что при наличии ММС у пациенток в постменопаузе в сравнении с пациентками в постменопаузе без ММС достоверно ухудшаются антропометрические показатели, чаще встречаются нарушения углеводного и липидного обмена, АГ, психоэмоциональные и нейровегетативные расстройства, а также наблюдается негативное влияние ММС на показатели, характеризующие эндотелиальную функцию и состояние сосудистой стенки.

В четвертой главе представлены результаты изучения влияния комбинированной терапии МГТ с метформином, ситаглиптин/метформин и сибутрамин/микrokристаллическая целлюлоза у 150 пациенток с ММС. Автор показал, что применение МГТ в комбинации с метформином при ММС приводит к снижению инсулинорезистентности, улучшению показателей липидного, углеводного обмена, коррекции сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции. При наличии выраженного ожирения показано добавление к комбинации МГТ сибутрамина/микrokристаллическая целлюлоза, что приводит к более выраженному положительному влиянию на антропометрические показатели. Полученные результаты свидетельствуют, что сочетание МГТ с метформином и ситаглиптином при выявленных нарушениях углеводного обмена эффективно для коррекции ИР, абдоминального ожирения и оказывает положительный эффект на эластические свойства артериальной стенки и эндотелиальную функцию.

Пятая глава была посвящена представлению результатов влияния комбинированной терапии препаратами лозартан и периндоприл на фоне приема МГТ у 60 пациенток с ММС и АГ. Результаты исследования продемонстрировали, что лечение АГ у пациенток с ММС эффективно и

безопасно. Отмечено более выраженное благоприятное влияние периндоприла на снижение САД, улучшение упруго-эластических свойств сосудистой стенки и коррекцию эндотелиальной дисфункции.

Шестая глава посвящена обсуждению результатов собственных исследований. Обстоятельный анализ данных, полученных на предыдущих этапах работы и их сравнение с результатами зарубежных и отечественных исследований, позволил автору показать, что, полученные данные в целом согласуются с современными данными литературы. На основании целенаправленного анализа наличия и силы ассоциации между дефицитом эстрогенов и компонентами ММС, а также признаками поражения органов-мишеней у пациенток с ММС, автор аргументирует возможность оптимизации фармакотерапии у таких пациенток. Используемая в работе комбинация периндоприла и МГТ обладает более благоприятным гипотензивным действием, значительно улучшает показатели сосудистой жесткости. На основании полученных результатов автор предлагает алгоритм выбора фармакотерапии у пациенток с ММС.

Выводы диссертационной работы соответствуют ее цели и задачам, основаны на полученных достоверных результатах исследования.

Практические рекомендации сформулированы лаконичны и конкретно, вытекают из результатов исследований, полученных автором, и носят прикладной характер.

Список литературы составлен в соответствии с библиографическими требованиями.

Практическая ценность результатов

Диссертация Дворяниновой Виктории Юрьевны имеет очевидную практическую ценность. Полученные в результате данные об особенностях органов-мишеней у пациенток с ММС и артериальной гипертензией, продемонстрировавшие, что эстроген-дефицит является весомым фактором

сердечно-сосудистого риска, могут быть использованы в учебных программах кафедр терапии и кардиологии медицинских ВУЗов России. Практическая ценность работы также определяется разработкой и внедрением в повседневную деятельность врачей-терапевтов, кардиологов, эндокринологов алгоритма медикаментозной терапии, с доказанностью эффективностью по основным изученным позициям. Предложенный для внедрения метод обязательной оценки эластических свойств артериальной стенки и центрального аортального АД позволит точнее судить о степени кардиоваскулярного риска и контролировать эффективность применяемой терапии.

В процессе ознакомления с работой возникли вопросы:

1. Каковы преимущества назначения периндоприла в сравнении с другими препаратами у данной категории пациенток?
2. Оценивали ли Вы влияние используемой терапии на такой показатель, как «сосудистый возраст»?

Однако они носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

Принципиальных замечаний к работе нет. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Дворяниновой Виктории Юрьевны «Оптимизация органопротекции у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в постменопаузе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора С.В. Недогода, содержащей новое решение актуальной научной задачи - оптимизации диагностики и фармакотерапии у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом, имеющей существенное значение в клинике внутренних болезней.

Таким образом, диссертация Дворяниновой Виктории Юрьевны по своей новизне, актуальности, объему изученного фактического материала, методам научного анализа, а также по своей теоретической и практической значимости соответствует критериям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями, внесёнными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04- «Внутренние болезни».

Заведующий кафедрой госпитальной терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Кубанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор

Виталий Викентьевич Скибицкий

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность: заведующий кафедрой госпитальной терапии

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

Телефон: +7(861)268-36-84, факс +7(861)268-32-84, e-mail: corpus@ksma.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Скибицкого Виталия Викентьевича заверяю _____ «23» Октября 2018 г.



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Дворяниновой Виктории Юрьевны на тему: «Оптимизация органопротекции у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в постменопаузе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни», представленной в диссертационный совет Д208.008.10 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фамилия, Имя, Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой была защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Скибицкий Виталий Викентьевич	1955, Российская Федерация	г.Краснодар, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»	Доктор медицинских наук, 14.01.06 Кардиология	Профессор по кафедре госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии	14.01.06 Кардиология Медицинская наука	1. Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка при использовании комбинированной антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе с различными типами ожирения/ Скибицкий В. В., Скибицкая С.В.,

			Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой госпитальной терапии			Фендрикова А.В., Породенко Н.В.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016.- №2, Т.15. – С.20-25 2. Гендерные особенности эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца/ Скибицкий В.В., Городецкая Е.В., Фендрикова А.В., Кудряшов Е.А.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. –Т.13. - №5. – С.14-21. 3. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, включающий различные блокаторы ренин-ангиотензиновой системы/ Скибицкий В.В., Городецкая Е.В., Фендрикова А.В., Кудряшов Е.А.// Фарматека. – 2014. - №9. – С.27-32.
--	--	--	---	--	--	---

						4. Комбинированная антигипертензивная терапия при различных типах ожирения у женщин в постменопаузе/ Скибицкий В.В., Скибицкая С.В., Фендрикова А.В.// Медицинский Совет. – 2013. - №4-2. – С.62-69. 5. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при различных типах ожирения у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе/ Скибицкий В.В., Скибицкая С.В., Фендрикова А.В.// Проблемы женского здоровья. – 2013. –Т.8. - №.1 – С.30-38.
--	--	--	--	--	--	--

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор  Скибицкий Виталий Викентьевич

350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Седина, 4.
Тел. (861) 268 36 84.

Сайт: <http://www.ksma.ru>

Электронная почта: corpus@ksma.ru

Подпись профессора В.В. Скибицкого заверяю



Председателю диссертационного
совета Д 208.008.10 ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Минздрава России,
доктору медицинских наук профессору
Стаценко Михаилу Евгеньевичу

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Скибицкий Виталий Викентьевич, доктор медицинских наук
(14.01.06 – кардиология), заведующий кафедрой госпитальной терапии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
согласен быть официальным оппонентом по диссертации Дворяниновой
Виктории Юрьевны «Оптимизация органопротекции у женщин с
метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в постменопаузе»,
по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

О месте и дате защиты информирован.

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук,
профессор



Скибицкий Виталий Викентьевич

Подпись доктора медицинских наук профессора В.В. Скибицкого
удостоверяю:

