

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Ляминой Надежды Павловны на диссертацию
Бодровой Елены Александровны на тему «Значение оценки провоспалительных
цитокинов при сердечно-сосудистом ремоделировании и диастолической дисфункции
левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим
синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность исследования.

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) сохраняется в большинстве экономически развитых стран, так как АГ является одним из наиболее распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти при АГ кратно возрастает, когда к ней присоединяются метаболические нарушения и другие факторы риска. Наряду с абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обменов АГ является, также компонентом метаболический синдром МС. В настоящее время справедливо утверждение о том, что МС, как и основные его компоненты ожирение и АГ, являются одной из ведущих медико-социальных проблем.

Конкретные механизмы возникновения и прогрессирования сосудистых поражений при МС остаются предметом самого пристального внимания специалистов разного профиля и особый акцент определен на участие системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых нарушений. Известно, что при МС повышается продукция провоспалительных цитокинов, вместе с тем, нет достаточной информации относительно вклада иммунного воспаления в механизм сердечно-сосудистого ремоделирования и дисфункции левого желудочка при МС.

Диссертационная работа Е.А.Бодровой посвящена изучению нарушений цитокинового статуса в патогенезе структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов на основании исследования количественного содержания ключевых провоспалительных цитокинов в крови больных с АГи МС.

Актуальность диссертационного исследования Е.А.Бодровой определяется не только с теоретическим интересом к уточнению патогенеза структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов при АГ и МС, но также и с задачей объективизации тяжести ремоделирования сердца, сосудистой стенки, диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) на основании анализа уровня циркулирующих цитокинов.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Бодровой Е.А. подтверждается грамотно спланированным дизайном исследования, выполненным на достаточном объеме представленного материала, включающего результаты обследования 130 больных с АГ и МС, и 36 пациентов с АГ без МС, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам и характеру лекарственной терапии групп наблюдения. Исследование проведено с использованием современных методик и стандартизованных тест-систем для количественного определения цитокинов, что позволяет сделать заключение о валидности полученных данных. Кроме того, автором применен статистический анализ, в том числе, с использованием непараметрических методов для небольших выборок и ROC-анализа.

Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам и имеют научное подтверждение. Выводы четко сформулированы и логично вытекают из результатов проведенного исследования. Полученные результаты позволили полностью раскрыть положения, выносимые соискателем на защиту. На основании результатов исследования выдвинуты новые научные положения и предложены конкретные практические рекомендации.

Научная новизна положений, выводов, рекомендаций

Впервые с целью уточнения роли системного воспаления в механизме развития структурно-функциональных нарушений сердца и сосудистой стенки проведено количественное определение и оценка уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС. Впервые в проведенной работе была проанализирована зависимость степени тяжести структурных нарушений миокарда и эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки от выраженности МС. Показано, что при АГ в сочетании с МС ремодулирующие изменения миокарда и сосудистой стенки, а также диастолическая дисфункция левого желудочка сочетались с достоверным повышением уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17. Получены новые результаты, демонстрирующие, что полный МС характеризуется более выраженным нарушениями структуры и функции миокарда, чем неполный МС, а тип сердечного ремоделирования и степень диастолической дисфункции зависят от выраженности компонентов МС. Впервые установлено, что уровень провоспалительных цитокинов при АГ в сочетании с МС ассоциирован с тяжестью структурно-функциональных нарушений миокарда левого желудочка. Показано, что концентрация ИЛ17 отражает степень диастолической

дисфункции левого желудочка. На основании проведенного ROC-анализа доказана высокая информативность метода определения циркулирующих провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, в установлении риска ремоделирования сердца, сосудистой стенки и диастолической дисфункции левого желудочка сердца при АГ и МС, что обосновывает использование этих маркеров в качестве дополнительных тестов объективизации тяжести структурно-функциональных нарушений сердца и сосудистой стенки при АГ и МС.

Научно-практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Научная значимость диссертационной работы не вызывает сомнений и состоит в уточнении патогенеза нарушения структуры и функции сердца и сосудов при АГ, сочетающейся с МС. Показано, что МС ассоциирован с повышением уровней всех исследованных провоспалительных цитокинов, с наиболее высокими значениями ФНО- α и ИЛ-6. Наряду с этим установлено, что ИЛ-17 в большей мере отражал степень ДДЛЖ, так как его уровень был достоверно выше при 2 типе ДДЛЖ, чем при 1 типе ДДЛЖ.

Практическая значимость исследования заключается в обоснованном свидетельствовании клинической значимости уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с АГ и МС. Определены референсные значения ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, позволяющие предполагать развитие ремоделирования сердца, сосудистой стенки и нарушение диастолической функции левого желудочка у пациентов с АГ и МС. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о клинической значимости оценки уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с АГ и МС и возможности использования циркулирующих маркеров системного воспаления для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений, а также поражения органов-мишеней при АГ, сочетающейся с МС. Подтверждением практического значения полученных автором результатов является их внедрение в работу лечебных учреждений г. Волгограда, о чем свидетельствуют представленные в приложении акты внедрения.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 4 представлены статьями в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований, 4 работы опубликованы в изданиях, включенных в базы данных Scopus (Scopus) и WoS. Основные результаты диссертационной работы доложены на российских и зарубежных конгрессах и конференциях. Автореферат в полной мере соответствует структуре диссертации, отражая все полученные автором результаты.

Оценка содержания работы и оформления диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц, 12 рисунков, клинические примеры. Библиографический указатель состоит из 129 источников, из них 48 представлено источниками отечественной и 81 зарубежной литературы. Диссертация построена в традиционном стиле, изложена последовательно грамотным литературным языком. Состоит из введения, обзора литературы (часть1) и собственных исследований (часть2). Собственные исследования, включают 6 глав: клиническую характеристику пациентов, включенных в исследование, методы исследования, главы содержащие результаты собственных исследований, обсуждение полочных результатов, выводы и практические рекомендации.

В обзоре литературы приведены основные сведения по рассматриваемой проблеме, подробно приведены критерии диагностики и определения степени диастолической дисфункции левого желудочка с использованием зарубежных рекомендаций 2016г. Наряду с этим дан анализ роли провоспалительных цитокинов в развитии МС, нарушений структуры и функции сердца, обоснована целесообразность продолжения исследований по данному направлению.

Во второй главе представлен анализ клинического материала. Автор дает характеристику групп пациентов, включенных в исследование, проводит сравнение групп пациентов с АГ в зависимости от наличия МС по основным показателям и демонстрирует, что значимых статистических различий между исследуемыми группами по демографическим показателям, уровню АД, характеру антигипертензивной терапии нет.

В третьей главе дано подробное описание методов клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, включенных в исследование. Показаны статистические методы исследования, использованные автором для объективной оценки полученных результатов.

В четвертой главе, содержащей результаты собственных исследований, дана полная характеристика структурно-функциональных нарушений миокарда у пациентов с АГ в зависимости от наличия МС. Показано, что в группе пациентов с АГ и МС достоверно чаще регистрировались сердечно-сосудистое ремоделирование и диастолическая дисфункция ЛЖ, чем в группе АГ без МС.

В пятой главе представлены результаты исследования цитокинового статуса в группах пациентов с АГ в зависимости от наличия МС. Проведен анализ уровня провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 от выраженности основных компонентов МС, а также от степени нарушения ДФЛЖ, геометрии левого желудочка,

толщины КИМ. Показано, что цитокиновый дисбаланс отражает степень сердечно-сосудистого ремоделирования.

В шестой главе приведены результаты корреляционного анализа, демонстрирующие взаимосвязь между исследуемыми цитокинами и основными ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и тип ремоделирования левого желудочка, утолщение сосудистой стенки, выраженность ДДЛЖ у пациентов с АГ и МС.

В седьмой главе автором изучена диагностическая эффективность предложенных тестов с помощью ROC-анализа. Проведен расчет референсных значений по исследуемым цитокинам: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, характерный для сердечно-сосудистого ремоделирования и диастолической дисфункции левого желудочка при АГ и МС. Показано, что диагностическая эффективность предложенных тестов превышает 77%, что дает основание рекомендовать использование этих маркеров в качестве дополнительных тестов объективизации тяжести структурно-функциональных нарушений миокарда при АГ, сочетающейся с МС.

В обсуждении автор анализирует, обобщает и сопоставляет полученные результаты в ходе исследования с результатами отечественных и зарубежных исследований по данной проблеме.

На основании полученных результатов, достоверность которых не вызывает сомнений, диссертантом были выдвинутые основные научные положения.

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.

Работа представляет собой целостное завершенное научное исследование, решающее актуальную научно-практическую задачу объективизации выраженности структурно-функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у лиц с АГ и МС.

Содержание авторефера соответствует основным положениям диссертации и объективно отражают основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Разработанные положения и выводы позволяют дополнить и систематизировать решение задач по уточнению роли системного воспаления в механизме развития структурно-функциональных нарушений миокарда и сосудистой стенки у больных АГ и МС, а также могут являться научной опорой для дальнейших исследований в

объективизации выраженности структурно-функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Полученные научные данные могут быть использованы в учебных программах кафедр терапии медицинских ВУЗов России для обучения студентов, ординаторов и врачей. Необходимо подчеркнуть, что сформулированные автором теоретические выводы и практические рекомендации носят адресный характер и могут быть использованы в клинических отделениях лечебно-профилактических учреждений в повседневной деятельности врачей-терапевтов.

Принципиальных замечаний к работе нет. В процессе ознакомления с работой возникли вопросы:

1. Можно ли рассматривать исследованные Вами цитокины как предикторы неблагоприятных вариантов сердечно-сосудистого ремоделирования и нарушения функции ЛЖ у лиц с АГ и МС?
2. Как Вы объясняете, тот факт, что из всего спектра цитокинов только ИЛ17 отражал степень диастолической дисфункции ЛЖ?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не снижают теоретического и практического значения диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бодровой Елены Александровны на тему «Значение оценки провоспалительных цитокинов при сердечно-сосудистом ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора А.Р. Бабаевой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании новых данных о механизмах развития структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов при АГ и МС решена актуальная научно-практическая задача повышения качества диагностики сердечно-сосудистой патологии, что имеет важное значение для специальности «внутренние болезни».

По актуальности, новизне и достоверности полученных данных, научно-практической значимости исследования, методическому уровню работы диссертация соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней и присвоения ученых званий», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с изменениями от 24.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в

положение о присуждении ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Бодрова Елена Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Заведующий отделом медицинской реабилитации

Государственного автономного учреждения

Здравоохранения города Москвы

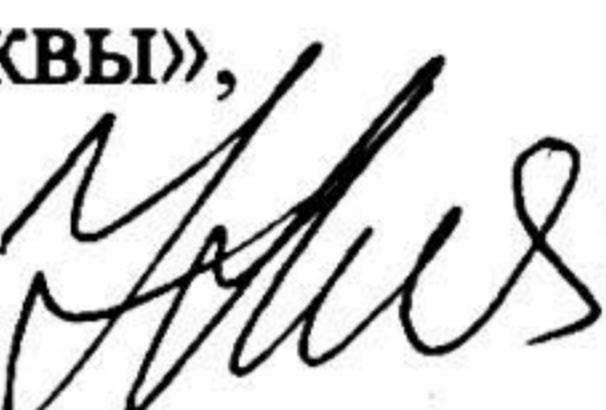
«Московский научно-практический

центр медицинской реабилитации,

восстановительной и спортивной медицины

Департамента здравоохранения города Москвы»,

доктор медицинских наук, профессор

Лямина Надежда Павловна

«17 августа 2020 года.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ляминой Надежды Павловны

Заверяю:

Заместитель директора по научной работе

ГАУЗ МНПЦ МР ВСМ ДЗМ

д.м.н., профессор



Сведения об авторе отзыва:

Надежда Павловна Лямина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинской реабилитации Государственного автономного учреждения Здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 105120, г. Москва, ул. Земляной вал, 53.

Телефон: 8 (945)-916-45-62, e-mail: lyana_n@mail.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте докторе медицинских наук, профессоре Ляминой Надежде Павловне по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Бодровой Еленой Александровной на тему: «Значение оценки провоспалительных цитокинов при сердечно-сосудистом ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом», по специальности 14.01.04 –Внутренние болезни, в диссертационный совет Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1)

Фамилия, имя, отчество	Лямина Надежда Павловна
Ученая степень	Доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.01.05 – Кардиология
Наименование организации места работы	Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамент здравоохранения города Москвы»
Адрес места работы	105120, г. Москва, ул. Земляной вал, 53
Структурное подразделение и должность	Отдел медицинской реабилитации Заведующий отделом
Телефон организации места работы	8 (945)-916-45-62

Основные публикации официального оппонента

1. Лямина Н. П. Значение функциональных и молекулярных маркеров в оценке ремоделирования миокарда при физической реабилитации у больных после острого коронарного синдрома/ Лямина Н.П., Карпова Э.С./Клиническая медицина.-2019.- Т. 97, № 2.-С. 146-152.
2. Лямина Н.П. Особенности нейрогуморальной активности и клинических проявлений при маскированной артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста/Лямина Н.П., Косарева А.В., Царева О.Е., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Шкрабова Н.В./Российский кардиологический журнал.-2018.- Т. 23, № 4.-С. 37-42
3. Лямина Н.П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий /Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П// Российский кардиологический журнал. -2017. -Т. 22, № 4. -С. 7-12.

4.	Лямина Н. П. Особенности клинико-анамнестических и лабораторных показателей у женщин репродуктивного возраста с маскированной артериальной гипертензией /Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Котельникова Е.В./Проблемы женского здоровья. 2017. Т. 12. № 1. С. 14-21.
5.	Лямина Н.П. Рациональная терапия гипертонического криза в свете современных рекомендаций/ Лямина Н.П., Наливаева А.В./Терапия. -2017.-№ 6 (16).- С. 70-75.
6.	Лямина Н.П. Маскированная артериальная гипертензия у работающих женщин среднего возраста: аспекты скрининга и прогноза/Лямина Н.П., Малинова Л.И., Наливаева А.В., Бизяева Е.А., Сенчихин В.Н./Кардиология. -2016. -Т. 56, № 3.-С. 30-34
7.	Лямина Н.П. Выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска при маскированной и стабильной артериальной гипертензии у лиц молодой возрастной группы/ Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П./Артериальная гипертензия. -2016. -Т. 22, № 3.- С. 244-252

заведующий отделом

медицинской реабилитации

Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,
восстановительной и спортивной медицины

Департамент здравоохранения города Москвы»

д.м.н., профессор

Н.П. Лямина

105120, г. Москва, ул. Земляной вал, 53,

Тел.: 8 (945)-916-45-62, e-mail: mnpcsm@zdrav.mos.ru

Подпись д.м.н., профессора Н.П. Ляминой

«Заверяю»

Ученый секретарь ГАУЗ МНПЦ МР ВСМ ДЗМ

12.03.2016

к.м.н. Артикулова И.Н.



Председателю диссертационного совета Д 208.008.10
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессору, д.м.н. Стаценко М.Е.
заведующему отделом медицинской
реабилитации Государственного автономного
учреждения здравоохранения города Москвы «Московский
научно-практический центр медицинской реабилитации,
восстановительной и спортивной медицины
Департамента здравоохранения города Москвы»,
д.м.н., профессора Ляминой Надежды Павловны

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, заведующий отделом медицинской реабилитации Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», даю свое письменное согласие выступить в качестве официального оппонента на защите диссертационной работы соискателя Бодровой Елены Александровны «Значение оценки провоспалительных цитокинов при сердечно-сосудистом ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04- внутренние болезни.

Заведующий отделом медицинской реабилитации
Государственного автономного учреждения
Здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический центр медицинской
реабилитации, восстановительной и спортивной медицины
Департамента здравоохранения города Москвы»,
д.м.н., профессор



Н.П.Лямина.

«12» мая 2020 года.

Подпись д.м.н., профессора Н.П. Ляминой
«Заверяю»

Ученый секретарь ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ к.м.н. Артикулова И.Н.

