

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук,
Скрипниковой Ирины Анатольевны на диссертацию Самсоновой
Нарине Самвеловны : «Взаимосвязь нарушений минерального обмена
костной ткани с состоянием артериальной стенки и влияние на них
комбинированной терапии бисфосфонатами и статинами у больных с
атеросклерозом брахиоцефальных артерий», представленную к защите
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология**

Актуальность исследования обусловлена как сохраняющимся высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, так и вкладом в него заболеваемости остеопорозом. Известно, что у пациентов с остеопорозом и связанными с ним переломами, увеличен риск развития инфарктов миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами без снижения минеральной плотности кости (МПК). При исследовании общности остеопороза и атеросклероза удалось создать экспериментальные модели с одновременным развитием обоих заболеваний. Согласно результатам проведенных работ очень важным связующим звеном между остеопорозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, является поражение артерий на уровне интимы (атеросклероз) и меди (артериосклероз). В ряде исследований имеются указания на повышение артериальной жесткости у пациентов с остеопорозом, что свидетельствует о развитии у них более выраженного артериосклероза, по сравнению с пациентами без снижения МПК. Предполагается, что артериальная жесткость при остеопорозе повышается, вероятнее всего, за счет медикальциноза. Была показана также ассоциация снижения МПК у пациентов с кальцинозом коронарных артерий и аорты. В то же время, в ряде других работ подобные ассоциации не подтвердились. В связи с чем, одной из задач диссертационного исследования стало сопоставление групп с различной МПК по уровню артериальной жесткости и кальцинозу коронарных артерий

и аорты, что представляется очень важным, своевременным и актуальным аспектом данной работы.

В исследовании также оценивались возможности различных стратегий терапии, направленной на снижение артериальной жесткости и кальциноза у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) со сниженной МПК. Поставив такие задачи, автор работы опирался на результаты, проведенных на сегодняшний день исследований, у больных с разными рисками ССО. На сегодняшний день имеется немного данных о снижении артериальной жесткости и артериального кальциноза на фоне терапии бисфосфонатами. Стоит отметить, что в ряде работ воздействовать бисфосфонатами на артериальный кальциноз не удалось. Бисфосфонаты являются препаратами первой линии при лечении остеопороза. При этом они действуют через тот же метаболический путь холестерина, что и препараты первой линии для лечения атеросклероза, статины, однако на разных его уровнях. Общие звенья в механизме действия препаратов для лечения остеопороза и атеросклероза позволяют предположить возможное потенцирование эффектов на состояние сосудистой стенки при их комбинированном приеме. Исследований такого рода у пациентов высокого риска ССО к настоящему времени не было выполнено. У выбранной для оценки возможностей комбинированной терапии бисфосфонатом и статином категории пациентов с начальными признаками снижения МПК, остеопенией, терапия бисфосфонатами не является обязательной и проводилась на усмотрение врача, согласно действующим рекомендациям по лечению остеопороза на период времени, когда выполнялась диссертационная работа. Это позволило создать группу контроля без терапии бисфосфонатом у пациентов с остеопенией.

Полученные результаты работы подтверждают наличие взаимосвязи между нарушением костного обмена и атеросклерозом. Так, показано, что у изучаемой категории больных при наличии остеопороза показатели

центрального АД и артериальная жесткость были выше, чем при остеопении и нормальной МПК. Более того, был определен уровень артериальной жесткости, при котором у пациентов изучаемой категории высоко вероятно наличие остеопороза. Это нашло отражение в практических рекомендациях: пациентам с атеросклерозом брахиоцефальных артерий целесообразна оценка артериальной жесткости с целью выявления у них показаний к проведению денситометрии. Было бы интересно определить значения риска переломов по FRAX при полученных отрезных значениях артериальной жесткости, поскольку в настоящее время 10 летняя вероятность переломов играет ведущую роль в определении тактики лечения пациентов.

Оценка изменений абсолютного риска переломов по FRAX на фоне терапии являлась не совсем корректной, поскольку модель FRAX, которую мы используем в настоящее время, не учитывает использование препаратов.

Интересным результатом работы является определение уровня артериальной жесткости, при котором у пациентов со сниженной МПК повышается риск обнаружения кальциноза коронарных артерий и грудного отдела аорты. Это позволяет выявить категорию больных, которым рекомендуется дополнительное обследование - мультиспиральная компьютерная томография.

В исследовании удалось показать эффективность комбинированной терапии розувастатином и бисфосфонатом в уменьшении артериальной жесткости у пациентов с остеопенией, что имеет важное практическое значение. При этом показана корреляция динамики индекса артериальной жесткости, не зависящего от уровня АД, САVI, и МПК, что является еще одним подтверждением общности процессов атеросклероза и остеопороза.

Комбинированная терапия розувастатином и алендронатом в течение 12 мес не повлияла статистически значимо на выраженность кальцификации коронарных артерий и грудного отдела аорты. Возможно для получения статистически значимого влияния такой терапии на сосудистую кальцификацию требуется больший срок наблюдения и большее число

участников исследования. Существует мнение, что бисфосфонаты оказывают профилактический эффект, предотвращая развитие кальциноза, но не эффективны при сформировавшихся депозитах кальция в сосудистой стенке или атеросклеротической бляшке.

Диссертационная работа Самсоновой Н.С. выполнена на хорошем методическом уровне, в соответствии с общепринятыми научными требованиями. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста в традиционном стиле и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов). Список литературы представлен 136 отечественными и зарубежными источниками, достаточно большим количеством работ, выполненных за последние три года, однако не включены некоторые оригинальные статьи отечественных авторов, касающиеся разрабатываемой темы. Работа содержит 29 таблиц и 20 рисунков.

В главе «Введение» автор достаточно аргументированно обосновал актуальность исследования, его научную новизну, практическая значимость полученных результатов. Цель и задачи соответствуют содержанию работы.

В разделе «Обзор литературы» полно и доступно представил современное представление об изучаемой проблеме. Материал изложен в логичной последовательности, написан с использованием большого количества современных отечественных и зарубежных источников, демонстрирует достаточно глубокое знание автором предмета исследования.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения, подробно и доступно изложены методы исследования и критерии оценки исследуемых показателей. Выбранные методы лабораторных и инструментальных исследований соответствуют современным требованиям проведения научных работ. Число участников исследования было достаточно для получения статистически значимых результатов по доказательству связи между состоянием сосудистой стенки и

МПК. Возможно была бы достигнута статистическая достоверность связи между кальцификацией коронарных артерий и аорты с низкой костной массой при увеличении числа участников, поскольку отмечалась отчетливая тенденция. Выбраны корректные статистические методы обработки данных.

Результаты исследования изложены подробно, систематизированы в соответствии с поставленными задачами, проиллюстрированы наглядными рисунками и таблицами. В конце каждого пункта раздела написаны промежуточные заключения, что облегчает восприятие материала.

В главе «Обсуждение результатов» автор детально проанализировал полученные данные, сопоставил их с современными результатами зарубежных и отечественных исследований и мета-анализов, посвященных изучаемым вопросам.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

Диссертация Самсоновой Н.С. написана хорошим литературным языком, достаточно иллюстрирована и представляет собой завершённый научный труд.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 статей представлены в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, рекомендуемый для публикаций, 3 тезисов, получен 1 патент на изобретение и зарегистрирована заявка еще на 1 патент.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, имеется несколько вопросов:

1. Что являлось критерием разделения на группы 2А и 2Б, учитывался ли индивидуальный риск переломов, который можно рассчитать с помощью калькулятора FRAX.

2. Зачем оценивалась 10-летняя вероятность переломов по FRAX через 12 месяцев терапии?

Заключение. Диссертация Самсоновой Н.С. является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует всем требованиям, в т.ч. п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г №842 в редакции постановлений правительства РФ от 21.04.2016г №335 и др., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Руководитель отдела профилактики остеопороза
ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский
центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Доктор медицинских наук



Скрипникова И.А.

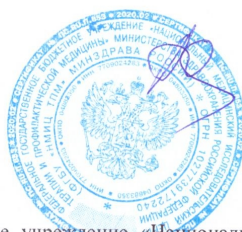
14.05.2021

Подпись д.м.н. Скрипниковой И.А. **заверяю:**

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Руководитель Научно-организационного отдела
ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский
центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Кандидат медицинских наук



Поддубская Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации 6 (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России) 101990, г.Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3
Телефон: +7 (499) 553-69-81, www.gnicpm.ru, GNICPM@gnicpm.ru