

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета 14.24.694 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова МЗ КР и Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева д.м.н., профессора Романовой Татьяны Анатольевны по диссертации: Керимкуловой Алины Суйунтбековны на тему: «Клинические и лабораторные аспекты метаболического синдрома у этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Рассмотрев представленную соискателем Керимкуловой Алиной Суйунтбековной диссертацию, пришла к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите

Представленная докторская диссертация на тему: «Клинические и лабораторные аспекты метаболического синдрома у этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики» соответствует профилю диссертационного совета.

В работе проводится исследование метаболического синдрома, его компонентов, сердечно-сосудистых исходов у этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.05 - кардиология.

2. Целью диссертации является

Выявить ключевые особенности кардиометаболических и генетических факторов у этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики с целью разработки рекомендаций по своевременному выявлению метаболического синдрома

Поставленная цель достигнута решением следующих задач:

1. Изучить встречаемость кардиометаболических факторов риска и метаболического синдрома, и их особенности у этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики.

2. Определить диагностические критерии метаболического синдрома, оптимальные для этнических кыргызов.
3. Изучить распределение генотипов Trp64Arg полиморфизма гена β_3 -адренорецепторов, встречаемость его аллелей, исследовать взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома у этнических кыргызов.
4. Оценить толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, изучить ее взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и выявить наиболее значимые факторы, способствующие развитию утолщения комплекса интима-медиа у этнических кыргызов.
5. Исследовать взаимосвязь шкалы FINDRISC с кардиометаболическими факторами риска и определить прогностическую роль шкалы FINDRISC в отношении метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов у этнических кыргызов.
6. На основании комплексного обследования и проспективного наблюдения за пациентами выявить основные предикторы развития метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений у этнических кыргызов.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачам диссертации:

- объект исследования соответствует цели и задачам диссертации:

1). При изучении встречаемости кардиометаболических факторов риска и метаболического синдрома были использованы современные диагностические критерии метаболического синдрома. Лабораторные анализы крови были проведены на сертифицированном оборудовании - в Département Hommes, Natures, Musée de l'Homme (Париж, Франция).

2). При определении диагностических критериев метаболического синдрома, оптимальных для этнических кыргызов были применены современные методы статистической обработки – логистический регрессионный анализ и ROC-анализ.

3). При изучении распределения генотипов Trp64Arg полиморфизма гена β_3 -адренорецепторов, встречаемости его аллелей, а также исследовании его взаимосвязи с компонентами метаболического синдрома у этнических кыргызов были применены методы генетического исследования. Исследования проведены на сертифицированном оборудовании в Научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при ИЦКТ имени академика Мирсаида Миррахимова.

4). Оценка толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, изучение ее взаимосвязи с компонентами метаболического синдрома проводилась на сертифицированном оборудовании НЦКТ имени академика Мирсаида Миррахимова с привлечением современных методов статистической обработки.

5). При исследовании взаимосвязи шкалы FINDRISC с кардиометаболическими факторами риска и определении прогностической роли шкалы FINDRISC по отношению к метаболическому синдрому и сердечно-сосудистым исходам среди этнических кыргызов диссертантом применены адекватные методы статистической обработки.

6). Комплексное обследование, включившее проспективное наблюдение за пациентами и клинический осмотр пациентов, проводились диссертантом, имеющую высшую квалификационную врачебную категорию (сертификат Комиссии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики).

Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время остаются наиболее частой причиной смертности населения. К важным факторам, способствующим росту сердечно-сосудистых заболеваний, относится метаболический синдром. Данные по всем компонентам метаболического синдрома в Кыргызской Республике изучены не полностью. При этом ранее еще не были разработаны четкие диагностические критерии метаболического синдрома, специфичные для этнических кыргызов. В настоящее время отмечается рост распространенности метаболического синдрома, его компонентов во всем мире, в том числе и в Кыргызской Республике, что требует пристального внимания всей медицинской общественности. В связи с чем стратегии первичной профилактики должны быть направлены на сокращение распространенности компонентов метаболического синдрома.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации:

На основании вышеизложенного следует заключить, что научное исследование, предпринятое соискателем, представляется актуальными своевременным для кардиологии.

3. Научные результаты

В работе представлены следующие новые научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития медицинской науки:

В работе получены новые данные о встречаемости кардиометаболических факторов риска и метаболического синдрома в группе этнических кыргызов в зависимости от высоты проживания. Определены диагностические критерии метаболического синдрома, оптимальные именно для этнических кыргызов.

Впервые у этнических кыргызов установлен генетический предиктор развития метаболического синдрома – носительство Trp64Arg полиморфизма гена β 3-адренорецепторов, наличие которого значимо увеличивает риск развития метаболического синдрома и таких его компонентов, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и снижение уровня ЛПВП-ХС.

У этнических кыргызов с увеличением численности компонентов метаболического синдрома, вне зависимости от наличия абдоминального ожирения, характерно ремоделирование сосудистой стенки, что проявляется утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий. Установлен «вклад» разных компонентов метаболического синдрома в процесс увеличения толщины комплекса интима-медиа: наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и артериальная гипертензия.

Впервые у этнических кыргызов изучена возможность применения шкалы FINDRISC в прогнозировании метаболического синдрома. Проведен сравнительный анализ шкалы FINDRISC и окружности талии в прогнозировании кардиоваскулярных исходов. У этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов, чем окружность талии.

Обоснование достоверности научных результатов (способы сбора материала и аргументация научных выводов):

сбор материала диссертации проведен согласно международным требованиям по методологии клинических исследований. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом КГМА имени И.К. Ахунбаева.

Научные выводы, сформулированные на основе полученных результатов, изложены логично и аргументированно.

4. Практическая значимость полученных результатов

- Установленная большая частота метаболического синдрома и его компонентов в группе обследованных этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья, что свидетельствует о необходимости его профилактики, ранней диагностики и лечения.

- Обоснована целесообразность применения диагностических критериев АТР III с модифицированными критериями абдоминального ожирения (в виде $OT \geq 94$ см у мужчин и ≥ 88 см у женщин) в выявлении метаболического синдрома у этнических кыргызов.

- Проведенная работа позволяет выделить группу высокого риска развития метаболического синдрома среди обследованных этнических кыргызов. На основании установленных структурных изменений гена $\beta 3$ -адренорецепторов, оперирующих в липидном и углеводном обмене, выявлен молекулярно-генетический детерминант метаболического синдрома у пациентов: носительство Trp64Arg полиморфизма гена $\beta 3$ -адренорецепторов у этнических кыргызов.

- Обоснована целесообразность ультразвуковой оценки сонных артерий у пациентов с наличием компонентов метаболического синдрома, в особенности с артериальной гипертензией. Выявление ремоделирования сосудистой стенки, в том числе у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, диктует необходимость проведения профилактических мероприятий.

- Обоснована целесообразность применения шкалы FINDRISC в прогнозировании метаболического синдрома у этнических кыргызов, так как даже умеренное увеличение результатов шкалы FINDRISC повышает риск развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов.

Реализация научных результатов, полученных в докторской диссертации:

Результаты диссертации внедрены в лечебный и учебный процессы кафедры факультетской терапии имени М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова КГМА имени И.К. Ахунбаева, а также в лечебный процесс отделения коронарной болезни сердца и атеросклероза НЦКиТ имени академика Мирсаида Миррахимова.

По результатам диссертации получены рационализаторские предложения:

- «Способ диагностики метаболического синдрома по АТР III» от 2010г, №10;

- «Способ диагностики метаболического синдрома в зависимости от шкалы FINDRISC в группе этнических кыргызов», №42/2021г;

- «Способ оценки комплекса интима–медиа экстракраниального отдела сонных артерий в зависимости от наличия метаболического синдрома в группе этнических кыргызов», №43/2021г.

Реализация (внедрение) материалов диссертации Керимкуловой Алины Суйунтбековны позволит снизить заболеваемость, улучшить качество лечения:

1. Среди обследованных этнических кыргызов, постоянно проживающих в условиях низкогогорья чаще выявлялось повышенное АД и ожирение. Инсулинорезистентность и метаболического синдрома у жителей низкогогорья и среднегорья встречаются с одинаковой частотой. Для диагностики метаболического синдрома в кыргызской этнической группе предпочтительны критерии АТР III.

2. Trp64Arg полиморфизм гена $\beta 3$ адренорецептора в кыргызской этнической группе ассоциируется с наличием общего и абдоминального ожирения; При наличии аллеля Arg64 отмечается увеличение частоты встречаемости артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и снижение концентрации ЛПВП-ХС; Определение Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 может быть рекомендовано в качестве одного из генетических маркеров для раннего выявления лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

3. У этнических кыргызов численность компонентов метаболического синдрома вне зависимости от наличия абдоминального ожирения ассоциируется с большей ТИМ сонных артерий. Выявлено, что риск увеличения ТИМ отличается среди пациентов с разными компонентами метаболического синдрома: наиболее важными детерминантами утолщения ТИМ являлись возраст и артериальная гипертензия. В связи с чем рекомендована качественная и количественная оценка компонентов метаболического синдрома.

4. Полученные данные показывают, что шкала FINDRISC может служить подходящим инструментом для прогнозирования метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов в группе пациентов высокого риска, а также для выявления недиагностированных случаев метаболического синдрома в клинической практике. В группе этнических кыргызов шкала FINDRISC может служить более значимым предиктором метаболического синдрома и сердечно-сосудистых исходов, чем окружность талии.

5. Выявление метаболического синдрома у этнических кыргызов свидетельствует о существенном увеличении риска последующего развития сердечно-сосудистых исходов (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инсультов). Метаболический синдром может служить предиктором сердечно-сосудистого риска в группе этнических кыргызов.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

6. Замечания: принципиальных замечаний по оценке диссертационной работы нет. В качестве пожеланий хотелось бы отметить и задать несколько вопросов:

- Привести в соответствие автореферат и диссертацию (в автореферате 6 задач, в диссертации - 5). Количество выводов должно быть не менее количества поставленных задач (задач 6, выводов 5), выводов может быть больше, чем задач, но не меньше.
- Не приводится ни в обзоре литературы, ни в собственных результатах как проводилась бальная оценка по шкале FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score).
- При оценке принимаемых препаратов, не было пациентов, принимающих метформин, а только пациенты, которые принимали глибенкламид. Почему не встречались пациенты, принимающие метформин, который так широко используется на практике или Вы исключали таких пациентов, тогда это надо внести это в критерии исключения? В критериях исключения из исследования приведены только пациенты, получающие инсулин.

Вопросы:

- Проводилась ли коррекция терапии, описано только что при наличии показаний назначались статины, а были ли переведены пациенты с атенолола на другие селективные бета-блокаторы, замена глибенкламида проводилась ли? Если да, то это следует указать.
- При проспективном анализе учитывалось ли какие препараты и принимали ли за эти 8,3 года рекомендованные препараты пациенты? Достигали ли они целевых уровней артериального давления, показателей липидного и углеводного обмена? Потому что возможно, что именно не достижение целевых уровней данных показателей и приводило к развитию сердечно-сосудистых осложнений? За 8,3 года наблюдения те пациенты, которым Вы назначали статины, достигали ли они целевых

уровней? Может быть в группу, где чаще встречались сердечно – сосудистые осложнения, вошли пациенты, не принимающие медикаментозное лечение и не соблюдающие немедикаментозные рекомендации?

- Через 8,3 года оценивалось как изменились компоненты метаболического синдрома у анализируемой категории пациентов? Сколько по результатам Вашего анализа имелось пациентов, которые с 3-4-5 компонентным метаболическим синдромом перешли в категорию пациентов с более меньшим числом компонентов?
- При анализе сердечно-сосудистых исходов учитывались ли какие компоненты метаболического синдрома играли главенствующую роль – гипертония или нарушения углеводного обмена или липидного обмена? Какой из компонентов метаболического синдрома был ведущим фактором и имело ли значение количество критериев метаболического синдрома и их комбинация в развитии сердечно-сосудистых исходов, и различались ли они при инфаркте миокарда и инсульте?

7. Предложения:

- В цели исследования звучит изучение генетических факторов, в то время как изучается только один генотип Trp64Arg полиморфизма гена β_3 -адренорецепторов, насколько корректно писать о генетических факторах в целом в данном исследовании, стоит конкретизировать что планируется исследовать генотип Trp64Arg полиморфизма гена β_3 -адренорецепторов.
- Привести как производилась бальную оценку по шкале FINDRISC в обзоре литературы или в материалах и методах исследования (как оценивался балл).
- Исправить стилистические и орфографические ошибки.
- Автореферат привести в соответствие с диссертацией (количество задач).

8. Рекомендации:

Рекомендую:

В качестве ведущей организации Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (РСНПМЦК), г. Ташкент, где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

1. **Первым официальным оппонентом** – доктора медицинских наук, профессора Баитову Г.М. – заведующую кафедрой терапии Международной школы медицины, имеющую публикации, близкие к проблеме данной работы:

- Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, et al.; EUROASPIRE V collaborators. Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients with Coronary Artery Disease-A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report from ESC EORP EUROASPIRE V // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol.43(4). – P.:726-733.

- De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al.; EUROASPIRE V collaborators; Writing Committee; Scientific Steering/ Executive Committee; Coordinating centre; Diabetes centre; Data management centre; Statistical analysis centre; Central laboratory; Study centres, organisations, investigators and other research personnel (National Co-ordinators in each country are indicated by asterisk. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol.285. – P.:135-146.

- Байтова Г.М., Дарчыбаева М.К. Эндотелиопротективная эффективность дозированных физических нагрузок у больных метаболическим синдромом // *Здравоохранение Кыргызстана*. - 2017. - № 4. - С. 60-64.

2. Вторым официальным оппонентом – доктора медицинских наук, профессора Кыдыралиеву Р.Б. – заведующую кафедрой терапевтических дисциплин и семейной медицины, медицинского факультета Международного университета “Ала-Тоо”, имеющую публикации, близкие к проблеме данной работы:

- Джорупбекова К.Ш., Кыдыралиева Р.Б. Болезни системы кровообращения как главная причина смертности населения Кыргызской Республики // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. - 2021. - Т. 21. - № 1. - С. 111-117.

- Джорупбекова К.Ш., Кыдыралиева Р.Б., Жумагулова Н.Н., Артыкбаева А.К. Распространенность артериальной гипертензии и эффективность ее контроля в Кыргызской Республики // *Современные проблемы науки и образования*. - 2021. - № 2. - С. 171.

- Kudyralieva R.B., Dzhorupbekova K.Sh., Akunov A.Ch. Assessment of cardiovascular risk in Kyrgyz Republic // *Heart, Vessels and Transplantation*. - 2020. - Vol. 4. - № 4. - P.: 127-131.

3. Третьим официальным оппонентом – доктора медицинских наук, PhD, ассоциированного профессора Уразалину С.Ж. – профессора кафедры кардиологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», имеющую публикации, близкие к проблеме данной работы:

- Bäck M, Topouchian J, Labat C, et al. Cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular morbimortality and determinants for its progression in the prospective advanced approach to arterial stiffness (TRIPLE-A-Stiffness) study // EBioMedicine. – 2024. – Vol.103. – P.:105107.

- Уразалина С.Ж., Мусагалиева А.Т., Усаева Г.Р., Беркинбаев С.Ф. Сравнительный анализ взаимосвязи параметров жесткости артериальной стенки с показателями липидного состава крови у пациентов с метаболическим синдромом // Кардиология. – 2018. – Т.58(10). – С.:19-26.

- Topouchian J, Labat C, Gautier S, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study // J Hypertens. – 2018. – Vol.36(4). – P.:824-833.

9. Заключение:

Результаты работы рекомендуется внедрить в программу обучения клинических ординаторов и циклы последипломной подготовки врачей, а также в практику лечебных учреждений кардиологического, терапевтического и неврологического профиля. Работа может быть представлена к публичной защите на специализированном совете по специальности 14.01.05 – «кардиология» после внесения выше перечисленных замечаний и поправок.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету 14.24.694 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова МЗ КР и Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева принять диссертацию на тему "Клинические и лабораторные аспекты метаболического синдрома у этнических кыргызов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызской Республики" на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Эксперт Саманова Т.А.

Подпись



Дата

14 мая 2024г.

Эксперт диссертационного совета
завершено.

директор диссертационного совета
Юсупов А.С.С. Р.у

14.05.2024г

Получено
нашего совета
Учредитель секретарь
№ 14.24.694, кл.м.т.