

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Котовской Юлии Викторовны на диссертационную работу Имаевой Асии Эмверовны «Прогностические модели выживаемости городского населения 55 лет и старше: половозрастные детерминанты общей и сердечно-сосудистой смертности», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности – 3.1.20 (кардиология)

### Актуальность темы

Анализ детерминант выживаемости и смертности и построение прогностических моделей для оценки рисков неблагоприятных исходов является научной основой планирования стратегий профилактических мероприятий на популяционном и индивидуальном уровне. Возраст является ключевым фактором риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в частности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В связи с тем, что с возрастом может изменяться прогностическое значение некоторых факторов риска, представляется важным как выявление детерминант выживаемости и смертности как универсальных для всех возрастов, так и специфических для разных половозрастных групп.

Концепция факторов риска, предложенная 60 лет назад, до сих пор остается основой профилактики ССЗ независимо от возраста, и основную роль играют традиционные факторы риска, которые позволили разработать целевые и общепопуляционные стратегии профилактики ССЗ. В связи с демографическими тенденциями (увеличение популяции пациентов пожилого и старческого возраста), изменением показателей заболеваемости и смертности, появлению новых данных по влиянию факторов риска на возникновение ССЗ у лиц старших возрастных групп обсуждается необходимость более критического взгляда на «устоявшиеся» модели риска. Один из критических аргументов состоит в том, что все существующие шкалы прогнозирования рисков разрабатывались на основании данных исследований у лиц среднего возраста и возможность их использования в отношении более пожилых вызывает сомнения. Все чаще обсуждается включение

специфических для пожилого возраста факторов риска неблагоприятного исхода (например, снижение физического и когнитивного функционирования, базовой и инструментальной функциональной активности, качества жизни и др.) в системы прогнозирования ССЗ. Поиск путей повышения точности прогнозирования риска ССЗ привел к включению воспалительных маркеров в некоторые шкалы. Представление о воспалительной природе старения позволяет предполагать потенциальную пользу маркеров воспаления у лиц старшего возраста для прогнозирования риска ССЗ и общей смертности.

Однако эксперты не торопятся изменять общепринятые прогностические модели риска, объясняя это тем, что в настоящее время нет достаточного количества проспективных эпидемиологических исследований с долгосрочным наблюдением (более 10 лет), в которых была бы проведена оценка вклада новых показателей, наравне с традиционными факторами риска. Например, шкала SCORE-Older Persons (Systematic Coronary Risk Evaluation for Older Persons), предложенная в 2021 году в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике, по-прежнему построена на основе взаимодействий традиционных факторов риска, что весьма затрудняет ее использование для стран высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Очевидно, что необходимо получение данных национальных исследований для дальнейшей разработки новых шкал риска для людей пожилого и старческого возраста, в которых бы учитывались как традиционные, так и возраст=специфические факторы риска, которые по результатам отечественных и зарубежных исследований, ассоциируются со смертностью пожилого населения.

Таким образом, диссертационная работа Имаевой А.Э. является актуальной и своевременной, так как разработанные по результатам 12-летнего наблюдения за когортой городского населения 55 лет и старше, прогностические модели включают новые и традиционные факторы риска общей и сердечно-сосудистой смертности и разработаны для различных возрастно-половых групп.

## **Научная новизна и практическая значимость полученных автором диссертации результатов**

Диссертационная работа Имаевой А.Э. характеризуется высокой степенью научной новизны. Впервые в рамках проспективного исследования с 12-летним наблюдением когорты мужчин и женщин 55 лет и старше изучена прогностическая значимость большой панели биомаркеров, включающей 30 традиционных и новых факторов риска. Имаева А.Э. установила, что вклад факторов риска в смертность отличается в разных возрастных группах. Разработаны 12 моделей риска общей и сердечно-сосудистой смерти, представлены 6 прогностических алгоритмов для моделей риска смерти от всех причин для мужчин и женщин 3 возрастных групп - 55-64 лет, 65-74 лет и 75 лет и старше. Впервые на российской популяции было показано, что, несмотря на наличие большего количества заболеваний, женщины живут дольше мужчин в любой возрастной группе, при этом разрыв в продолжительности жизни составляет в среднем 10 лет и увеличивается с возрастом. Впервые помимо в модели риска включены социальные показатели, на которые следует обратить внимание лицам, принимающим решения, так как они являются отражением социального благополучия общества.

Диссертационная работа обладает высокой практической значимостью. Представленные прогностические модели риска смерти от всех причин и ССЗ и алгоритмы прогнозирования смертности от всех причин для различных половозрастных групп могут быть использованы специалистами практического здравоохранения для расчета потенциального риска и совершенствования тактики ведения пожилого пациента.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Анализ работы Имаевой А.Э. показал высокую степень обоснованности и достоверности научных положений. Дизайн исследования, методологические подходы и методы обследования полностью соответствуют

поставленной цели и задачам и отвечают требованиям, предъявляемым к подобным научным работам. Достоверность результатов и выводов подтверждается достаточным количеством включенных в исследование участников – 1876 мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше, длительностью (12 лет) и тщательностью наблюдения за ними. За все время наблюдения контакт был потерян лишь с 4 участниками. Обследование было проведено с использованием современных методов, в том числе инструментальных и лабораторных. В ходе проведения исследования оценивались более 30 различных показателей. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью комплекса статистических программ в соответствии с поставленными задачами. Для некоторых показателей использовались современные методы статистического анализа данных, ранее в подобных исследованиях не применявшиеся: для построения прогностических алгоритмов были использованы регрессионные деревья выживаемости, а качество модели пропорциональных рисков Кокса оценивалось при помощи С-индекса. Результаты исследования Имаевой А.Э. проанализированы и описаны в полной мере, а использованные статистические методы отвечают поставленным задачам. Полученные данные позволили автору аргументировано сформулировать выводы и практические рекомендации.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация Имаевой А.Э. имеет классическую схему изложения материала в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ, представлена на 222 страницах компьютерной вёрстки, состоит из введения; 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты, обсуждение); заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Диссертация иллюстрирована 81 таблицами и 43 рисунками. Список литературы включает 431 источник, из них 22 отечественных и 409 зарубежных.

Название диссертационной работы отражает основную идею диссертационной работы. Во введении представлены цель, задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, обоснована актуальность выбранного направления. Положения, выносимые на защиту, представленные в работе, соответствуют полученным результатам и выводам исследования.

Глава «Обзор литературы» написана хорошим литературным языком, представлены результаты современных отечественных и зарубежных исследований. Достаточно полно изложены данные, касающиеся большого спектра факторов риска и их вклада в смертность пожилого населения. В заключении автор обосновывает актуальность и своевременность проведения диссертационного исследования. К сожалению, в тексте встречаются термины (например, «старческое слабоумие»), применение которых нельзя считать корректным.

Глава «Материал и методы» содержит подробное описание способа формирования выборки, включенной в исследование и методы обследования.

Следует отметить, что выполнение диссертационной работы в рамках проспективного когортного исследования «Стресс, старение и здоровье» (Stress, Aging and Health in Russia - SAHR), проводимого в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» (в настоящее время в ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России) при сотрудничестве с ведущими международными институтами (Институтом Демографических Исследований Макса Планка, Росток, Германия) и Университетом Дьюка, Дарем, США), подчеркивает высокий методический уровень работы и повышает международную научную ценность полученных результатов. Подробным образом представлен статистический анализ данных, с помощью которого были получены результаты исследования, отвечающие поставленным задачам и сделаны соответствующие выводы.

Глава «Результаты» состоит из 5 частей и представляет собой непосредственно результаты исследования. Первая часть посвящена клинико-

демографическому описанию исследуемой выборки городского населения. Во второй, третьей и четвертой частях рассматривается вклад всего перечня факторов риска в общую и сердечно-сосудистую смертность в зависимости от пола и возрастной группы. Представлен перечень факторов риска, прогностически значимых для мужчин и женщин в зависимости от возраста. Показано, что два фактора риска (курение и физическое состояние), которые остаются значимыми на протяжении всей жизни, тогда как другие показатели, например, повышенное артериальное давление, перестают влиять на смертность женщин старше 75 лет. Автор представила заключение по этим главам, в котором выполнен подробный сравнительный анализ полученных данных, что облегчает восприятие представленной информации. В пятой, заключительной части представлены прогностические алгоритмы для оценки риска смерти от всех причин в зависимости от пола и возраста. Следует отметить, что прогностические алгоритмы включали только модифицируемые факторы риска, поскольку социальные показатели в них не были включены по причине невозможности их коррекции специалистами практического здравоохранения.

В главе «Обсуждение» автор подробно сопоставляет полученные результаты с данными литературы, а также поясняет отличия, которые были обнаружены в ходе проведения исследования. В заключении автор представляет свою интерпретацию результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют задачам диссертационного исследования, их обоснованность не вызывает сомнения.

Автореферат Имаевой А.Э. полностью соответствует требованиям к оформлению, достаточно полно и четко отражает содержание диссертационной работы. По теме диссертационной работы опубликовано 30 работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования, в том числе 16 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК и международные базы цитирования Scopus и WoS.

Принципиальных замечаний нет.

Тем не менее к работе есть несколько замечаний и вопросов, не снижающих общую положительную оценку:

1. В данной работе не оценивались гериатрические синдромы, в частности, старческая астения, наличие которой значимо влияет на качество и прогноз жизни пожилого человека независимо от наличия хронических неинфекционных заболеваний. Представляется, что включение скрининговых методов оценки старческой астении и других гериатрических синдромов (например, с использованием опросника «Возраст не помеха») позволило бы углубить научную и практическую значимость работы. Данная оценка не была включена по объективным причинам, поскольку исследование было начато до появления скрининговых методов старческой астении, валидированных для российской популяции. Данное замечание не снижает научной новизны и практической значимости полученных результатов и является пожеланием для дальнейшего планирования исследований.

2. В представленный прогностический алгоритм для модели риска смерти от всех причин для женщин 75 лет и старше оказался включен дегидроэпиандростерон сульфат, снижение которого прогностически не благоприятно. Насколько реально широко использовать этот показатель? В виду того, что для дегидроэпиандростерона характерно естественное снижение с возрастом, следует ли пытаться влиять на его уровень, и существуют ли доказательства пользы таких попыток, особенно у женщин 75 лет и старше?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Имаевой А.Э. на тему «Прогностические модели выживаемости городского населения 55 лет и старше: половозрастные детерминанты общей и сердечно-сосудистой смертности», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Шальной С.А. и д.ф.-м.н., доцента Яровой Е.Б. представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности – 3.1.20. (кардиология), является самостоятельной, законченной научно-

квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной научной проблемы современной кардиологии – совершенствование подходов к прогнозированию выживаемости городского населения 55 лет и старше, что важно для практической медицины и здравоохранения в целом.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, а также достоверности полученных результатов диссертация Имаевой Асии Эмверовны соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г, в ред. постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335 и др., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности 3.1.20. (кардиология).

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе  
ОСП – Российский геронтологический научно-клинический центр  
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,  
129226, г. Москва, ул.1-ая Леонова, д.16,  
тел. +7 (916) 634 67 35,  
E-mail: rgnkc@rgnkc.ru, kotovskaya@bk.ru  
Доктор медицинских наук (14.01.05-Кардиология),

профессор

Котовская Юлия Викторовна

Дата: «30» декабря 2021 года

Подпись д.м.н., профессора Котовской Ю.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна



**В диссертационный совет 21.1.039.01 (Д 208.016.01)**

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

**СВЕДЕНИЯ**

об официальном оппоненте по докторской диссертации Имаевой Асии Эмверовны тему: «Прогностические модели выживаемости городского населения 55 лет и старше: половозрастные детерминанты общей и сердечно-сосудистой смертности» по специальности 3.1.20 (кардиология), медицинские науки.

<p>Фамилия, Имя, Отчество, дата рождения, дата гражданство</p>	<p>Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)</p>	<p>Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)</p>	<p>Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)</p>	<p>Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)</p>
<p>Котовская Юлия Викторовна, 05 марта 1968г., Российская Федерация</p>	<p>доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология, профессор</p>	<p>Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно- клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, д.16</p>	<p>Заместитель директора по научной работе обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно- клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России</p>	<p>1. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунчихина, Н. К., Фролова Е. В., Мильто А. С., Алексанян, Л. А. Федин, М. А. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации Геронтологов и Гериатров. Кардиология, 2021; 61(5); С.71-78. 2. Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В., Остроумова О.Д., Черняева М.С., Силпотина М.В., Чернов А.В., Тестова С.Г., Овчарова Л.Н., Селезнева Е.В. Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3985</p>

				<p>3. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Артериальная гипертония у пациентов старших возрастных групп: когда и кому нужен гериагтрический подход? Артериальная гипертензия. 2019;25(4):357-375.</p> <p>4. Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Депрессивный синдром у женщин в возрасте 55-64 лет: ассоциации между функциональным статусом, состоянием физического здоровья и гериагтрическими синдромами. Клиническая геронтология, 2021; 27 № 1-2: 15-24.</p> <p>5. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Как уровень артериального давления влияет на 5-летнюю выживаемость лиц старшего возраста и долгожителей? Артериальная гипертензия. 2019;25(3):232-245.</p>
--	--	--	--	---

Согласен на оппонирование, на обработку и размещение моих персональных данных в сети «Интернет».

Заместитель директора по научной работе

ОСП – Российский геронтологический научно-клинический центр  
 ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,  
 129226, г. Москва, ул.1-ая Леонова, д.16,  
 тел. +7 (916) 634 67 35,  
 E-mail: rgnkc@rgnkc.ru, kotovskaaya@bk.ru  
 Доктор медицинских наук  
 профессор

Дата: « 09 » 09 \_\_\_\_\_ 2021 года

Подпись д.м.н., профессора Котовской Ю.В. \_\_\_\_\_  
 Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
 им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
 К.М.Н., доцент



Котовская Юлия Викторовна

Демина Ольга Михайловна