

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
доцента Лифшиц Галины Израилевны на диссертационную работу
Губановой Марины Валерьевны «Значение ангиогенных факторов роста,
кардиогемодинамических нарушений, жесткости сосудистой стенки и
центрального аортального давления в прогнозе артериальной гипертензии
при подагре», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Подагра является наиболее частой причиной воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет, на долю которой приходится от 0,1% до 1,7% общей заболеваемости в России и мире. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об истинном увеличении распространенности заболевания не только в странах с высоким экономическим уровнем жизни, но и в регионах, в которых ранее подагра считалась достаточно редким заболеванием.

В настоящее время интерес к проблеме подагры обусловлен не только поражением опорно-двигательного аппарата и почек, а «системностью» клинических проявлений заболевания. Данные многочисленных клинических исследований показали высокую распространенность артериальной гипертензии, ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов, патологии почек среди больных подагрой.

Повышенный уровень мочевой кислоты сыворотки крови индуцирует иммуно-воспалительные нарушения, изменения процессов секреции инсулина, факторов сосудистого роста, являющихся важными звеньями кардиологических и сосудистых нарушений. В литературе отсутствуют сведения, посвященные изучению прогностической роли инсулиноподобного фактора роста-1, тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов в диагностике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подагрой.

Частота развития артериальной гипертензии у больных подагрой колеблется от 36% до 41%, механизмы развития артериальной гипертензии в

условиях гиперурикемии продолжают изучаться. Среди многочисленных факторов риска развития артериальной гипертензии особое место занимает повышение жесткости сосудистой стенки, характеризующейся уменьшением ее эластичности и податливости. Особенно актуальным становится исследование центрального аортального давления, центрального пульсового давления и индекса аугментации, поскольку данные параметры ассоциируются с кардиоваскулярным риском. Отдельное внимание заслуживает изучение взаимосвязи ангиогенных факторов роста с показателями центрального аортального давления и артериальной ригидности и изучение роли симпатической нервной системы в развитии артериальной гипертензии у мужчин с подагрой.

Таким образом, диссертационное исследование Губановой М.В., предусматривающее изучение некоторых метаболических показателей, параметров ригидности артерий, вариабельности сердечного ритма, кардиогемодинамических изменений, разработку прогностических критериев развития артериальной гипертензии у больных подагрой, представляет несомненный интерес для науки и клинической практики.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования несомненна: в работе впервые изучены показатели тканевого доплерографического исследования фиброзного кольца митрального клапана для оценки диастолической функции левого желудочка у больных подагрой во взаимосвязи с массой и индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной его стенок, а также данными суточного мониторирования центрального и периферического давления.

Впервые продемонстрировано, что у больных подагрой, независимо от уровня артериального давления, отмечается увеличение скорости распространения пульсовой волны, времени распространения отраженной волны, индекса аугментации, пульсового давления как центрального, так и периферического.

Впервые представлены механизмы регуляции сердечного ритма у больных подагрой, независимо от наличия артериальной гипертензии. Доказано, что изученные показатели variability ритма сердца взаимосвязаны с параметрами центральной гемодинамики. Установлено смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела нервной системы.

Впервые показано у больных подагрой как с нормотонией, так и в сочетании с артериальной гипертензией, увеличение содержания в плазме крови ангиогенных факторов роста (IGF-1, FGFb, PDGF-AA) во взаимосвязи с некоторыми ультразвуковыми параметрами, данными транскатрального потока, значениями скорости распространения пульсовой волны, суточного мониторинга артериального давления, пульсового аортального давления.

В многофакторной регрессионной модели определены прогностические критерии развития артериальной гипертензии у больных подагрой на основе определения сывороточного содержания мочевой кислоты, инсулина, IGF-1, PDGF-AA, FGFb, мочевой кислоты в моче.

Теоретическая и практическая значимость выполненной диссертационной работы

Теоретическая и практическая значимость выполненного диссертационного исследования несомненна. Автором раскрыты основные изменения кардиогемодинамики у больных подагрой как в сочетании с артериальной гипертензией, так и с нормальными значениями артериального давления, позволяющие устанавливать наличие диастолической дисфункции левого желудочка при использовании тканевого доплерографического исследования.

Продемонстрирована целесообразность исследования центрального аортального давления и показателей жесткости сосудистой стенки у данной категории больных, что является основанием для разработки мер немедикаментозной и медикаментозной программы лечения у данной категории больных.

Разработана прогностическая модель развития артериальной гипертензии у больных подагрой на основе изученных лабораторных параметров.

Результаты диссертации используются в работе терапевтического и кардиологического отделений ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», в учебном процессе на кафедрах ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций диссертационного исследования

Представленный объем материала и его качество являются достаточным для решения поставленных задач, формулировки выводов и практических рекомендаций. Отмечается высокий методический уровень проведенных исследований, достаточный клинический материал, тщательная статистическая обработка полученных результатов. Основные положения, выносимые на защиту, в полной мере обоснованы автором. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из содержания работы и достаточно аргументированы. Практические рекомендации могут быть использованы в научной и клинической практике.

Достоверность научных изысканий, выводов и рекомендаций диссертационного исследования Губановой М.В. обусловлена достаточной выборкой пациентов (82 пациента с подагрой и 30 практически здоровых респондентов, входящих в контрольную группу).

Результаты получены автором вследствие анализа клинических, лабораторных, инструментальных исследований соответствуют основным положениям исследования и свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы полноценно отражают результаты проведенного научного исследования. Результаты исследования представлены на конференциях и симпозиумах регионального, всероссийского и международного уровней.

По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 2 публикации в журналах, входящих в международные базы цитирования

SCOPUS, 1 статья в иностранном журнале, получено свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация выполнена по классическому образцу. Работа изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 250 источников (148 отечественных и 102 иностранных).

В 1-й главе представлен обзор современной литературы. Автором подробно отражены современные представления о распространенности подагры, традиционных и новых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при подагре. Литературный обзор изложен последовательно, содержит доступный в современных научных источниках объем исследований, посвященный изучению структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка, вариабельности ритма сердца, обсуждается роль маркеров воспаления и факторов сосудистого роста в формировании кардиогемодинамических расстройств. Во введении обоснован выбор темы диссертационного исследования, цель и задачи, научная, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Во 2-й главе (материалы и методы исследования) представлен дизайн исследования. Проведено комплексное одномоментное исследование 82 мужчин с подагрой. В ходе исследования изучены клиничко-лабораторные, инструментальные особенности течения подагры у мужчин. Подробно описываются основные методы статистической обработки полученных результатов.

В 3-й главе подробно изучены структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка, особенности суточного профиля артериального давления. В главе подробно представлены параметры жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления,

изучено клиническое значение некоторых метаболических показателей и ангиогенных факторов роста. Также диссертантом описывается вегетативная дисфункция у больных подагрой. Проведен подробный корреляционный анализ всех изученных параметров в общей когорте больных. Отдельного внимания заслуживают разработанные прогностические критерии развития артериальной гипертензии у больных подагрой на основе определения сывороточного содержания мочевой кислоты, инсулина, IGF-1, PDGF-AA, FGFb, мочевой кислоты в моче.

Приведен клинический пример практического применения эхокардиографических данных с оценкой трансмитрального потока с помощью тканевой доплерографии, результатов суточного мониторирования артериального давления с оценкой параметров центральной гемодинамики и показателей артериальной ригидности. Показано применение программы ЭВМ, обеспечивающей возможность прогнозирования артериальной гипертензии у пациентов подагрой, что позволяет оптимизировать тактику ведения данной категории больных.

Изложение данных собственных результатов отличается логичностью и последовательностью.

Глава «Обсуждение результатов» содержит анализ полученных данных и собственных выводов, сопоставление их с исследованиями российских и зарубежных авторов.

Выводы диссертации основаны на фактическом материале, полученном автором, и в полной мере отражают все результаты работы.

Практические рекомендации отражают полученные автором результаты исследования и представляют ценность для определения прогностических критериев развития артериальной гипертензии у больных подагрой на основе определения сывороточного содержания мочевой кислоты, инсулина, IGF-1, PDGF-AA, FGFb, мочевой кислоты в моче. Значительный интерес результаты работы могут иметь в группе больных с бессимптомной гиперурикемией, поскольку могут быть основанием для раннего назначения уратснижающей терапии, что позволит снизить

вероятность развития подагры, а также сопряженные с этим сердечно-сосудистые риски у данной группы респондентов.

Автореферат написан по классической схеме, четко и лаконично, в полной мере отражает основные результаты исследования, отвечает требованиям ВАК Минобрнауки России по оформлению.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п.9 «Положения» ВАК, написана грамотным литературным языком, хорошо читается. Результаты исследования изложены последовательно. Принципиальных замечаний нет.

В ходе прочтения работы возникли следующие вопросы:

1. Почему для исследования выбрана популяция мужчин? Какие особенности течения подагры у женщин?
2. Каким образом была исключена ИБС в группах пациентов с подагрой?
3. Почему в расчёт коэффициента риска АГ вошли только лабораторные показатели, но не учтены данные variability ритма сердца и параметры центральной гемодинамики?
4. Данный коэффициент рассчитывает риск развития или факт наличия АГ у пациентов с подагрой?

Заключение

Диссертация Губановой Марины Валерьевны на тему: «Значение ангиогенных факторов роста, кардиогемодинамических нарушений, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления в прогнозе артериальной гипертензии при подагре», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук, соответствует п. 1, 2, 3 Паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой позволяют решить важную научную задачу по изучению некоторых метаболических показателей, параметров ригидности артерий, вегетативной реактивности сердечного ритма, кардиогемодинамических изменений,

разработке прогностических критериев развития артериальной гипертензии у больных подагрой, имеющей значение для науки и клинической практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Губановой Марины Валерьевны «Значение ангиогенных факторов роста, кардиогемодинамических нарушений, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления в прогнозе артериальной гипертензии при подагре», соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт химической биологии и
фундаментальной медицины Сибирского отделения
Российской академии наук» (ИХБФМ СО РАН)

Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации,
заведующая лабораторией
персонализированной медицины



Лифшиц Галина Израилевна

Подпись доктора медицинских наук, Лифшиц Г.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН «Институт
химической биологии и
фундаментальной медицины»
Сибирского отделения Российской
академии наук
кандидат биологических наук
29 мая 2023 года



Логашенко Евгения Борисовна

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН). Почтовый адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. Телефон 8 (383) 363-51-50, Официальный сайт: <https://www.niboch.nsc.ru>. Электронный адрес: niboch@niboch.nsc.ru