

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Шестерни Павла Анатольевича
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 избранной темы. В настоящее время интерес к гиперурикемии и подагре обусловлен определением их значительной метаболической роли и отрицательном влиянии на прогноз многих хронических неинфекционных заболеваний. Гиперурикемия ассоциирована с инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного и липидного обменов, развитием артериальной гипертензии (АГ), прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Несмотря на данные крупных эпидемиологических исследований, в которых было установлено независимое предикторное значение повышения сывороточного уровня мочевой кислоты в отношении развития и исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), реализация принципов прецизионной медицины в отношении ГУ остается предметом активной научной дискуссии.

Значительные возможности визуализации тканевых депозитов моноурата натрия, зачастую в течение многих лет предшествующих манифестации подогры или уратного нефролитиаза, углубили понимание стадийности патологического процесса, но не механизмов дезадаптации сердечно-сосудистой системы. В этой связи комплексное изучение параметров центральной гемодинамики и оценки жесткости сосудистой стенки, изучение вегетативной реактивности сердечного ритма и роли ангиогенных факторов сосудистого роста у больных подагрой в зависимости от «статуса» АГ представляют чрезвычайный интерес и в имеющейся научной литературе не освещены.

Таким образом, Губанова М.В. ставит перед собой актуальную задачу – оценить клиническую характеристику, кардиогемодинамические нарушения, особенности суточного профиля артериального давления, состояние вегетативной регуляции сердечного ритма, суточные показатели центрального аортального давления, скорость распространения пульсовой волны у больных подагрой в зависимости от наличия или отсутствия АГ. Перспективным направлением представленной диссертационной работы является изучение широкого спектра показателей пуринового обмена, инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, факторов сосудистого роста: инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), фактора роста фибробластов (FGFb), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA), направленных на поиск прогностических маркеров развития АГ у больных подагрой.

В силу этих причин диссертационная работа Губановой М.В. представляется актуальной как в научном плане, так и имеющей принципиальную практическую направленность.

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов. У больных подагрой с АГ и нормальным уровнем артериального давления продемонстрировано увеличение скорости распространения пульсовой волны, времени распространения отраженной волны, индекса аугментации, пульсового давления периферического и центрального.

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 изучены вариации сердечного ритма у больных подагрой. Установлено смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела нервной системы.

У больных подагрой как с нормотонией, так и в сочетании с АГ, установлено увеличение содержания в плазме крови факторов роста:

инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), фактора роста фибробластов (FGFb), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA). Установлены корреляционные взаимосвязи между уровнем изученных факторов роста и некоторыми кардиогемодинамическими параметрами, данными трансмитрального потока, значением скорости распространения пульсовой волны.

С помощью многофакторного пошагового регрессионного анализа, путем применения логистического регрессионного анализа, определена значимость некоторых лабораторных показателей (сывороточного содержания мочевой кислоты, инсулина, IGF-1, PDGF-AA, FGFb, содержания мочевой кислоты в моче) в структуре прогностической модели развития АГ у больных подагрой.

Теоретическая и практическая значимость работы. В исследовании Губановой М.В. раскрыты основные изменения кардиогемодинамики у больных подагрой как в сочетании с АГ, 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 АГ у больных подагрой на основе изученных лабораторных параметров.

Результаты диссертации внедрены в работу практического здравоохранения в отделении терапии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы и учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность. Достаточный объем клинического материала, выверенная и основанная на современных требованиях диагностика подагры и АГ, использование

современных информативных лабораторных и инструментальных методов исследования, высокий уровень проведенного статистического анализа с использованием комплекса современных статистических методов свидетельствует о высоком уровне доверия к сделанным выводам. Поставленные Губановой М.В. цель и задачи корректно и в полной мере раскрыты в выводах диссертации.

Полученные данные обосновывают необходимость применения эхокардиографических данных с оценкой трансмитрального потока с помощью тканевой доплерографии для определения диастолической функции левого желудочка, результатов суточного мониторирования артериального давления с оценкой параметров центральной гемодинамики и показателей артериальной ригидности. Показано применение программы ЭВМ, обеспечивающей возможность прогнозирования АГ у пациентов подагрой, что позволяет оптимизировать тактику ведения данной категории больных. Полученные данные закономерно предложены в качестве практических рекомендаций.

Основные результаты диссертации опубликованы в 18 печатных работах, 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 (Q1), получено свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ.

Содержание и оформление диссертационной работы. Структура диссертации соответствует традиционной академической схеме изложения и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы со ссылками на 250 источников.

Во введении обосновываются цель и задачи исследования, отражены научная и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором излагаются современные представления о

распространенности подагры, традиционных и новых факторов риска развития ССЗ при подагре, структурно-функциональных изменениях миокарда левого желудочка при подагре, изучены показатели variability ритма сердца, обсуждается роль маркеров воспаления и факторов сосудистого роста в формировании кардиогемодинамических расстройств. Констатируется недостаточная изученность параметров центральной гемодинамики и оценки жесткости сосудистой стенки, вегетативной реактивности сердечного ритма и роли ангиогенных факторов сосудистого роста у больных подагрой в зависимости от наличия АГ.

В главе «Материалы и методы» структура и этапы проведенного исследования представлены в виде наглядного дизайна, содержится описание клинической характеристики включенных пациентов, использованных лабораторных и инструментальных методов. Следует отметить достаточный фактический материал, а также то, что выбор методов исследования адекватен поставленной цели. Статистическая обработка результатов исследования проведена корректно.

Глава «Результаты собственных исследований» включает данные структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка, особенностей суточного профиля артериального давления, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления, вегетативной реактивности сердечного ритма у больных подагрой. Также в главе подробно исследовано клиническое значение некоторых метаболических показателей и ангиогенных факторов роста. Проводится анализ ассоциации всех изученных параметров в общей когорте больных.

Одобрения заслуживает подробное описание клинического наблюдения с информативными иллюстрациями, демонстрирующими практическое применение программы ЭВМ в повседневной практике врача, обеспечивающее возможность прогнозирования АГ у больных подагрой, что позволит оптимизировать тактику ведения пациентов с подагрой.

В заключительной главе полученные результаты обобщаются и проводится сопоставление полученных результатов с имеющимися

литературными данными.

Особый интерес вызывает обсуждение результатов работы, касающихся комплексного исследования по выявлению ранних предикторов ССЗ, оценке вегетативной регуляции ритма сердца у больных подагрой, изучению ангиогенных факторов роста, что позволило разработать методы ранней диагностики указанных расстройств и открывает перспективы для внедрения эффективных подходов к их профилактике и лечению в данной когорте больных.

Автореферат в полном объеме соответствует основным положениям диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России. Основные результаты диссертации отражены в опубликованных печатных работах, и широко представлены в виде докладов на различных научных форумах, что позволило профессиональному сообществу в достаточной мере обсудить различные аспекты диссертационной работы Губановой М.В.

Оцениваю положительно диссертационную работу Губановой М.В., принципиальных замечаний нет. В плане дискуссии требуют уточнения ряд вопросов:

1. В подразделе 3.1. указывается крайне низкий уровень комплаентности пациентов к лечению (более половины пациентов (58%) вовсе не принимали уратснижающую терапию (УСТ), еще четверть лечились нерегулярно (23%) и 8% принимали аллопуринол для купирования приступа подагрического артрита, что противопоказано), закономерно в обеих группах отмечался крайне высокий уровень урикемии. Уточните при построении уравнения логистической регрессии какой уровень урикемии можно было бы принять за «пороговый»?
2. В выводах и практических рекомендациях считаю необходимым дополнительно акцентировать внимание на кардиогемодинамических изменениях, у пациентов не имевших АГ. Насколько полученные данные могут быть экстраполированы на лиц с бессимптомной гиперурикемией?

Необходимо заметить, что вышеуказанные замечания не снижают ценности проведенного исследования, а представленная диссертация заслуживает положительной оценки и одобрения.

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 паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), а именно п.1 «изучение распространённости этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезней почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п.2 «изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, биохимических и других методов исследования», п.3 «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов».

Таким образом, безусловная актуальность, научная новизна исследования, практическая значимость, высокий методологический уровень исследования, достоверность выводов и положений, изложенных в работе, позволяют заключить, что рецензируемая диссертация Губановой Марины Валерьевны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная задача по оценке прогностической значимости различных клинико-инструментальных параметров, отражающих состояние центральной гемодинамики, особенности суточного профиля артериального давления, вегетативной регуляции сердечного ритма, и лабораторных маркеров, включая показатели пуринового обмена, инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, факторов сосудистого роста: инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), фактора роста фибробластов

(FGFb), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-AA), в развитии артериальной гипертензии у больных подагрой, что имеет принципиальное значение для всей специальности «внутренние болезни».

Таким образом, диссертация Губановой Марины Валерьевны по актуальности, научной новизне, практической значимости полностью соответствует требованиям 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, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский
государственный медицинский
университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (ФГБОУ ВО
КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России),
проректор по научной работе,
заведующий кафедрой
пропедевтики внутренних болезней
и терапии с курсом ПО

Шестерня Павел Анатольевич

Адрес: 660022, Красноярск, улица Партизана
Железняка, дом 1
Телефон: 7 (391) 220-06-28 ; +7-902-940-76-16
Электронная почта: sci-prorector@krasgmu.ru
На обработку персональных данных
Согласен _____

Подпись д.м.н., профессора Шестерни П.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России

Д.м.н., профессор Медведева Надежда Николаевна
«09» июня 2023 г.

