ОТЗЫВ
официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора
Чумаковой Галины Александровны
на диссертацию Медведевой Татьяны Александровны
«Клинико-патогенетическая взаимосвязь кардиогемодинамических и ренальных нарушений у больных подагрой»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность избранной темы

Результаты большинства завершившихся эпидемиологических и проспективных обсервационных исследований показали, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Диссертационная работа Медведевой Татьяны Александровны посвящена изучению кардиогемодинамических нарушений у больных подагрой с отягощенным коморбидной патологией − наличием артериальной гипертензии и хронической болезни почек.

Известно, что основополагающим метаболическим расстройством при подагре является гиперурикемия. Несмотря на то, что крупные эпидемиологические исследования подтверждают участие повышенного уровня мочевой кислоты в развитии кардиоваскулярных осложнений и ухудшении функционального состояния почек, пути реализации повреждающего действия уратов на органы и ткани остаются до конца не изучены.

Возможным механизмом, посредством которого мочевая кислота может влиять на сердечно-сосудистые исходы и риск развития хронической болезни почек является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, инициация эндотелиальной дисфункции, повышение уровня эндотелина-1, вазоконстрикция и развитие хронического системного воспаления, способствующие, в совокупности, снижению ренального кровотока, гломерулотубулярным повреждениям, усугублению канальцевой ишемии и формированию ренальных нарушений.

С указанных позиций диссертация Медведевой Т.А, посвященная изучению взаимосвязи кардиогемодинамических нарушений с особенностями развития ренальной патологии у больных подагрой представляет значительный научный и практический интерес.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования несомненна: впервые продемонстрированы закономерности формирования кардиогемодинамических нарушений у больных подагрой во взаимосвязи с особенностями суточного профиля артериального давления и ренальными нарушениями. Выявлено повышение содержания ангиогенных факторов роста в плазме крови, выраженное в разной степени в зависимости от наличия артериальной гипертензии и/или ренальных нарушений. В работе проведен сравнительный анализ традиционных и современных методик оценки функционального состояния почек у больных подагрой, выявлены группы больных, которым показаны те или иные способы верификации нарушений ренальной функции. В исследовании комплексно охарактеризованы структурно-функциональные изменения миокарда: тканевые систолические и диастолические скорости в области в области фиброзного кольца митрального клапана, подробно изучена диастолическая функция сердца. Установлено, что выраженность изменений тканевой скорости движения кровотока ассоциирована с неблагоприятными ритмами артериального давления, показателями системного воспаления, клиническими особенностями заболевания и показателями гломерулярной функции. Исследование демонстрирует значимость диагностики ранних структурно-функциональных изменений миокарда в развитии сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой. Интерес представляет изучение предикторов субклинического повреждения почек у пациентов с отсутствием ренальной патологии, выявляемой традиционными методами оценки функционального состояния почек. Показано, что увеличение атак подагрического артрита в течение года, снижение содержания эритропоэтина при нарастании BB-гомодимера тромбоцитарных факторов роста, нарушение диастолической функции левого желудочка обладают высокой прогностической значимостью для оценки риска развития хронического повреждения почек у больных подагрой. Полученные данные о частоте коморбидной патологии у пациентов с подагрой позволяют определить основные направления терапии больных подагрой с учетом возможного влияния на обмен мочевой кислоты.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Проведенное исследование подтвердило высокую распространенность артериальной гипертензии и хронической болезни почек при подагре. Было показано, что структурные изменения миокарда выявляются не только у когорты больных с повышенным АД, но и среди нормотоников, а так же пациентов с

нарушением функции почек. Частое развитие кардиогемодинамических нарушений у больных подагрой с отягощенным коморбидным фоном диктуют целесообразность комплексного подхода, включающего проведение эхокардиографического исследования с оценкой диастолической функции миокарда, проведением суточного мониторирования АД с определением циркадианных ритмов АД.

На сегодняшний день становится очевидным, что уровень мочевой кислоты определяет раннее поражение органов-мишеней у больных подагрой. Провоспалительный, профиброгенный эффект гиперурикемии в условиях неконтролируемой АГ определяет прогрессирование атеросклероза, ремоделирование сосудистого русла и миокарда, способствуя формированию кардиогемодинамических нарушений и ухудшению функционального состояния почек. Несмотря на очевидную взаимосвязь МК с факторами сердечно-сосудистого риска, среди врачей разных специальностей бытует мнение, что подагра – это болезнь суставов, лечение которой ограничено эпизодическим купированием атак подагрического артрита. Между тем, без стабилизации сопутствующей патологии, улучшения метаболизма добиться целевых значений урикемии и контроля клинического течения заболевания практически невозможно.

Практическая значимость выполненной диссертационной работы

Практическая значимость выполненного диссертационного исследования несомненна – автором разработаны предложения по выбору оптимальной диагностической и лечебной стратегии у пациентов с подагрой с отягощенным коморбидным фоном. Частое развитие морфофункциональных расстройств у больных подагрой диктуют целесообразность комплексного обследования, включающего проведение двухмерной эхокардиографии с оценкой его основных параметров и изучением диастолической функции сердца в режиме тканевого допплера у всех категорий больных подагрой независимо от наличия артериальной гипертензии и функционального состояния почек.

Высокая распространенность нарушений циркадианных ритмов АД, изменения характеристик пульсового давления у больных подагрой с отсутствием АГ и сохраненной функцией почек свидетельствуют о необходимости рутинного использования метода суточного мониторирования артериального давления у данной категории больных.

Разработана математическая модель прогнозирования ренальных нарушений у мужчин с подагрой.

Обоснованность основных научных положений, выводов и 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.

Степень достоверности результатов исследования и их апробация

Достоверность научных изысканий, выводов и рекомендаций диссертационного исследования Медведевой Т.А. обусловлена достаточным выборкой пациентов (127 мужчин с подагрой и 27 практически здоровых мужчин, входящих в контрольную группу).

Результаты получены автором вследствие анализа клинических, лабораторных, иммунологических данных, соответствуют основным положениям исследования и свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы полноценно отражают результаты проведенного исследования. Результаты исследования представлены на конференциях и симпозиумах регионального, Всероссийского и международного уровней. По теме диссертации опубликованы 35 научных работ, в том числе: 6 статей в изданиях, определенных ВАК Министерства образования и науки и 29 тезисов в сборниках международных, российских научных конференций, конгрессов и съездов.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация выполнена по классическому образцу. Работа изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 177 источников (70 отечественных и 107 иностранных), приложения. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 24 рисунками.

В 1-й главе представлен обзор современной литературы. Автором подробно отражены современные представления о распространенности подагры, факторах риска, патогенезе сердечно-сосудистых осложнений и механизмах повреждения почек. Литературный обзор изложен последовательно, содержит достаточный объем исследований, посвященных изучению висцеропатий при подагре. Тем не менее необходимо было более подробно описать малоизученные клинико-патогенетические аспекты подагры и ее осложнений, объясняющих выбор темы исследования.

Во 2-й главе (материалы и методы исследований) представлен дизайн исследования. Проведено комплексное одномоментное исследование 127 пациентов с подагрой. В работе использовались клинические, лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования. Объектом исследования явились пациенты с подагрой с наличием или отсутствием АГ, с поражением почек и сохраненной ренальной функцией. Возможно, более целесообразным в дизайне исследования было бы предусмотреть исходное деление изучаемой выборки больных на группы без АГ и патологии почек, только с АГ, только с патологией почек и группы с АГ и с патологией почек. Это позволило бы избежать в дальнейшем выделения многочисленных подгрупп больных и упростило бы анализ полученных результатов. В ходе исследования изучены особенности клинического течения в зависимости от АГ и ренального статуса, проведен анализ предшествующей антигипетензивной и гипоурикемической терапии, сформированы представления о наиболее часто встречающихся формах поражения почек. Подробно описываются основные методы статистической обработки полученных результатов.

В 3-й главе изучены особенности структурно-функциональных нарушений миокарда, параметры СМАД, диастолическая функция сердца у пациентов с наличием артериальной гипертензии и поражением почек. Изучена взаимосвязь ангиогенных факторов клеточного роста (фактора роста фибробластов, тромбоцитарных факторов роста, ангиопоэтина-2, эритропоэтина, эндотелиального фактора роста) с клиническими особенностями заболевания, структурными параметрами левого желудочка и показателями клубочковой фильтрации. Определены маркеры прогнозирования преклинического поражения почек у больных подагрой.

Глава «Обсуждение результатов» содержит глубокий анализ полученных результатов и собственных выводов, сопоставление их с исследованиями отечественных и зарубежных авторов. Конкретизирована патогенетическая связь

подагры и сопутствующих ей заболеваний: артериальной гипертензии и поражением почек.

Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах исследования и согласованы с новейшими эпидемиологическими данными, представленными в научной литературе.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации

Автореферат написан по классической схеме, четко и лаконично, иллюстрирован 2 таблицами и 6 рисунками, в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п. 9 «Положения» ВАК, написана грамотным литературным языком, легко читается. Результаты изложены последовательно. Принципиальных замечаний нет. В ходе прочтения работы возникли следующие вопросы:

1. Почему около 50% больных с установленным диагнозом подагры не принимали назначенное лечение?

2. Был ли проведен анализ результатов вашего исследования в зависимости от приема пациентами специфического лечения подагры?

3. Вы изучали результаты СМАД у больных подагрой с поражением почек или без него без учета наличия АГ. Насколько это могло повлиять на полученные результаты?

4. За счет чего меняются структурно-геометрические показатели сердца при подагре без АГ и других ССЗ?

Заключение

Диссертация Медведевой Татьяны Александровны «Клинико–патогенетическая взаимосвязь кардиогемодинамических и ренальных нарушений у больных подагрой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научно-квалифицированной работой, результаты которой позволяют решить важную научную задачу по выявлению маркеров и предикторов кардиоренальных нарушений у больных подагрой и изучению их клинико-патогенетических взаимосвязей.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Татьяны Александровны Медведевой на тему: «Клинико–патогенетическая взаимосвязь кардиогемодинамических и ренальных нарушений у больных подагрой» соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом
дополнительного профессионального образования,
профессор кафедры
(14.00.06 – кардиология) Чумакова Галина Александровна

Адрес: 656038, Российская Федерация, Алтайский край,
г. Барнаул, ул. Проспект Ленина, д. 40
Телефон ректора: +7(3852) 566-800.
Электронная почта: rector@agmu.ru

На обработку персональных данных
согласна_____

Подпись д.м.н., профессора Чумаковой Г.А. заверяю:

Начальник управления кадров
_____Т.И. Яцименко

24.01.2020