

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кошельской Ольги Анатольевны на диссертационную работу 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

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что подагра и гиперурикемия являются независимыми предикторами высокого риска развития коморбидной патологии и, в первую очередь, поражений сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с атеросклерозом и сердечной недостаточностью. Это связывается не только с высокой распространенностью среди больных подагрой других факторов кардиоваскулярного риска: ожирения, артериальной гипертонии, сахарного диабета, но и с непосредственным участием гиперурикемии в патогенезе кардиоваскулярных и ренальных нарушений за счет ее влияния на уровень АД, процессы окислительного стресса, а также в силу отождествляемого с подагрой хронического кристалл-индуцированного воспаления как одной из причин эндотелиальной дисфункции и прогрессии атеросклероза.

С давних времен признается также существование тесной ассоциации между подагрой и хронической болезнью почек (ХБП) – заболеванием, представляющим собой глобальную проблему современности в связи с продолжающимся ростом ее распространенности и отсутствием эффективной вторичной профилактики. Так, на фоне роста продолжительности жизни, заметную роль в котором сыграло снижение смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, для ХБП в последние годы регистрируется трехкратное увеличение риска смерти.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе Roughley MJ et al. (2015) показано, что только в двух крупных когортных исследованиях изучался риск развития терминальных стадий ХБП среди пациентов с подагрой, при этом у 24% больных регистрировалась ХБП выше 3-й стадии.

В доступной литературе нам не встретилось работ, изучающих доклинические стадии ХБП на фоне подагры и их ассоциации с сердечно-сосудистой патологией, тогда как лучшее понимание именно ранних стадий нарушения структурно-функционального состояния почек у больных подагрой могло бы улучшить выявление и профилактику ХБП, а также наметить подходы к эффективному управлению высоким кардиоренальным риском у этой сложной категории коморбидных пациентов.

В силу этих причин диссертационная работа Медведевой Татьяны Александровны, основной целью которой является комплексное изучение кардиогемодинамических нарушений с оценкой биомаркеров доклинического поражения почек у пациентов с подагрой, представляется весьма актуальной и важной в медико-социальном и научно-практическом отношении.

Механизмы формирования кардиоренальных нарушений при гиперурикемии и подагре сложны, многокомпонентны и до настоящего времени изучены недостаточно, как и процессы, реализующие связь метаболического синдрома и подагры с кардиоваскулярной патологией. Предполагается, что связь между гиперурикемией, подагрой и нарушением структурно-функционального состояния почек является двунаправленной: ХБП считается независимым фактором риска развития подагры, а подагра потенциально предрасполагает к ХБП с помощью многих механизмов, включая гиперурикемию и связанного с ней хронического кристалл-индукционного воспаления, а также независимых от кристаллообразования процессов: пролиферацию гладкомышечных клеток, дисфункцию эндотелия, нарушение нейрогуморальной регуляции, клеточное старение, индукцию оксидативного стресса, локальную активацию циклооксигеназы 2 и ряд других.

Результаты исследования Т.А.Медведевой позволяют уточнить участие уже известных механизмов развития сердечно-сосудистой патологии и установить новые предикторы кардиогемодинамических и ранних ренальных

нарушений у этой сложной категории больных. Вместе с тем, настоящая работа демонстрирует, что механизмы, реализующие связь повышенного уровня мочевой кислоты с кардиоренальными нарушениями, чрезвычайно сложны и требуют дальнейшего изучения.

**Научная новизна исследования, полученных результатов.**

Впервые проведено комплексное изучение структурно-функционального состояния сердца, почек и кардиоренальных взаимосвязей у больных подагрой в сопоставлении с характером изменений суточного профиля АД, показателей метаболизма и содержания в крови ангиогенных факторов роста.

Несомненной новизной характеризуются полученные данные об особенностях изменений ростовых факторов ангиогенеза у пациентов с подагрой - увеличении содержания в крови ангиопоэтина-2, основного фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия, а также тромбоцитарных факторов роста PDGF-AA и PDGF-BB; впервые определен характер динамики содержания в крови фактора роста эритропоэтина в зависимости от наличия АГ и почечной дисфункции, а также получены новые сведения об ассоциациях сосудистых факторов роста с гиперурикемией, маркерами хронического системного воспаления и показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца и степень почечной дисфункции.

С помощью современных методов исследования в работе получены новые данные о том, что диастолическая дисфункция и ремоделирование миокарда ЛЖ у больных подагрой формируются не только при наличии АГ, но и у пациентов с нормальным уровнем АД.

Новые сведения касаются также изменений суточного профиля АД в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов с подагрой нарушений функционального состояния почек.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования риска развития ХБП при подагре.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты проведенного исследования позволяют расширить существующие представления о патогенетической взаимосвязи кардиогемодинамических нарушений,

показателей хронического воспаления, содержания в крови сосудистых факторов роста и почечной дисфункции при подагре.

Результаты исследования демонстрируют целесообразность целенаправленного обследования больных подагрой на предмет выявления ранних признаков поражения почек в виде снижения скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурии, повышенного содержания в циркуляции ангиогенных факторов клеточного роста и своевременного назначения нефропротективной терапии.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в обосновании подходов к ведению пациентов с подагрой и коморбидной патологией для выявления кардиоренальных нарушений и разработке нового метода прогнозирования высокого риска развития ХБП у этой категории пациентов.

Материалы диссертации можно рекомендовать для использования в образовательном процессе медицинских вузов в виде методических пособий и лекций.

**Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достаточный объем клинического материала, включающий данные 127 пациентов мужского пола, использование современных информативных инструментальных и лабораторных методов исследования, адекватная статистическая обработка с применением многофакторного анализа позволила автору получить достоверные научные результаты.

В диссертационной работе Т.А.Медведевой поставленные цель и задачи достигнуты, выводы и практические рекомендации имеют несомненное научное и практическое значение. Полученные данные обосновывают ряд важных особенностей ведения пациентов с подагрой и коморбидной патологией и устанавливают биомаркеры доклинического поражения почек для этой категории больных. Предложенная автором

математическая модель, включающая в себя комплексную оценку клинико-лабораторных и инструментальных показателей, позволяет прогнозировать нарушение функции почек у мужчин с подагрой. Полученные результаты исследования содержат в себе решение актуальной задачи по совершенствованию подходов к ведению коморбидных больных - пациентов с сочетанием подагры, АГ и ХБП, а также ранней диагностики у них нарушений ренальной функции.

Основные результаты работы доложены на конференциях и съездах международного, российского и регионального уровня. По материалам диссертационного исследования опубликовано 35 работ, в том числе, 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS.

#### **Содержание и оформление диссертационного исследования.**

Структура диссертации соответствует традиционной академической схеме изложения и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, главы результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы со ссылками на 177 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 об эпидемиологии подагры, факторах риска кардиоваскулярных осложнений, особенностях кардиогемодинамических нарушений, сердечно-сосудистого ремоделирования, патогенезе иммунологически опосредованного хронического воспаления при подагре. Проанализированы современные методы исследования, посвященные изучаемой тематике. Констатируется

недостаточная изученность проблемы патогенеза кардиоренальных нарушений у пациентов с подагрой.

В главе «Материалы и методы» структура и этапы проведенного исследования представлены в виде наглядной схемы, содержится описание клинической характеристики включенных пациентов и использованных инструментальных и лабораторных методов. Следует отметить достаточный фактический материал – 127 пациентов мужского пола с подагрой, а также то, что выбор методов исследования адекватен поставленной цели и отражает современные подходы к оценке структурно-функционального состояния сердца и почек. Статистическая обработка результатов исследования проведена корректно, с использованием корреляционного анализа и многофакторной логистической регрессии.

Глава «Результаты собственных исследований» включает изучение параметров суточного профиля АД, структурно-функциональных нарушений миокарда у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии и поражения почек. Проведена оценка состояния диастолической функции миокарда ЛЖ и типов его ремоделирования у пациентов с подагрой. Изучена взаимосвязь ангиогенных факторов клеточного роста (FGF-basic, PDGF-AA, PDGF-BB, Angiopoetin-2, VEGF-A, EPO) с маркерами субклинического воспаления, морфо-функциональными изменениями миокарда левого желудочка и показателями клубочковой фильтрации. Определены прогностические маркеры нарушения функции почек у больных подагрой. Одобрения заслуживает подробное описание трех клинических наблюдений с информативными иллюстрациями, демонстрирующих выявленные автором закономерности и использование прогностической модели на конкретных данных пациентов.

В заключительной главе полученные результаты обобщаются и анализируются в сравнении с современными литературными данными. Особый интерес вызывает обсуждение результатов работы, касающихся

выявленных у пациентов с подагрой и коморбидной патологией изменений ангиогенных факторов роста, где автор на основании собственных данных предполагает перспективность дальнейших исследований этих процессов для разработки в будущем новых терапевтических мишеней, воздействие на которые позволит предотвратить прогрессирование почечного фиброза.

Автореферат диссертации, а также 35 печатных работ, в том числе 6 статей в рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ рецензируемых журналах, две из которых опубликованы в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS, отражают основные положения диссертации.

Материалы диссертации неоднократно докладывались на российских и международных научных конгрессах, съездах и конференциях.

Оценивая положительно диссертационную работу Медведевой Т.А., следует обсудить ряд вопросов и непринципиальных замечаний:

1. Какие новые данные относительно взаимосвязи показателей системного хронического воспаления (вЧСРБ) и подробно изученных автором ростовых факторов ангиогенеза в механизмах развития АГ и почечной дисфункции у больных подагрой получены в настоящем исследовании?
2. Указывается, что одним из критериев исключения являлись пациенты с сахарным диабетом типа 2, диагностированным до манифестации подагры. Какова была доля диабетических пациентов, включенных в исследование в том случае, если диабет был диагностирован не ранее, чем подагра, и проводился ли детальный анализ этой подгруппы больных?
3. Среди включенных в исследование пациентов около половины из них антигипертензивной терапии не принимали, блокаторы РААС получали 22% больных, вместе с тем, в практической рекомендации З автором указывается на необходимость включения ингибиторов АПФ в комплексную программу лечения больных подагрой с целью коррекции внутригломеруллярной

гипертензии. Эта рекомендация основана на литературных данных или на анализе собственных данных?

4. С учетом однократного характера исследования в положении 3, выносимом на защиту, сложно утверждать, что выявленные у больных подагрой нарушения в виде увеличения концентрации вчСРБ, плазменного уровня ангиогенных факторов роста «зависят от наличия АГ, поражения почек и морфофункциональных расстройств» вряд ли: можно констатировать лишь взаимосвязь этих процессов.

5. Слишком лаконично изложен материал диссертации в автореферате, он содержит 6 рисунков и всего 2 таблицы при этом ни в разделе методов исследования, ни в описании собственных результатов не отражены использованные методические подходы к оценке структурно-функциональных нарушений сердца, в том числе не упоминаются конкретные показатели, примененные для выявления диастолической дисфункции ЛЖ, а лишь констатируется ее наличие или отсутствие.

6. Имеются неточности при описании раздела статистических методов. В частности, автором указывается на то, что «распределение большинства вариационных рядов не соответствовало критериям нормальности, в связи с чем при анализе использовались методы непараметрической статистики», тогда как термин «вариационный ряд» обозначает упорядоченную выборку числовых данных, а для проверки нормальности выборочных данных нет необходимости их упорядочивать.

7. В качестве пожелания: в дальнейшем было бы целесообразно провести более тщательный клинический анализ материала с акцентом на фоновую медикаментозную терапию пациентов с подагрой, включая антигипертензивные, нестероидные противовоспалительные и урат снижающие препараты.

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

### **Заключение**

Диссертация Медведевой Татьяны Александровны на тему: «Клинико–патогенетическая взаимосвязь кардиогемодинамических и ренальных нарушений у больных подагрой» соответствует пунктам 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорту специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

Рецензуемая диссертация Татьяны Александровны Медведевой «Клинико–патогенетическая взаимосвязь кардиогемодинамических и ренальных нарушений у больных подагрой» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную с применением комплекса инструментальных и лабораторных методов исследования, результаты которой обеспечивают решение важной научной задачи по совершенствованию подходов к ведению пациентов с подагрой и коморбидной патологией с целью ранней диагностики у них поражений сердца и почек, что имеет существенное значение для специальности «внутренние болезни» и медицины в целом.

Таким образом, диссертация Медведевой Татьяны Александровны по актуальности, научной новизне, практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ведущий научный

сотрудник

Кошельская Ольга Анатольевна

Адрес: 634009, г. Томск, Кооперативный переулок, д. 5

Телефон директора: +7(3822) 55-84-91; 8(3822) 55-83-67

Электронная почта: koshel@cardio-tomsk.ru

На обработку персональных данных

согласна

Подпись д.м.н., профессора Кошельской О.А. заверяю:

Ученый секретарь Томского НИМЦ

Кандидат биологических наук

Ирина Юрьевна Хитринская

