

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, доцента,
заведующего лабораторией нарушения сердечного ритма государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Часнойтя Александра Робертовича
на диссертацию Борисенко Татьяны Леоновны «Клинико-лабораторные,
инструментальные особенности и прогностическое значение
нарушений обмена мочевой кислоты у пациентов
с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Содержание диссертационного исследования «Клинико-лабораторные, инструментальные особенности и прогностическое значение нарушений обмена мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий» Борисенко Татьяны Леоновны по цели, задачам, объекту, методам исследования, положениям, выносимым на защиту, полученным научным и практическим результатам соответствует отрасли – медицинские науки и паспорту специальности 14.01.05 – кардиология согласно приказу Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16.01.2019 № 16 (п. 5 – Диагностика болезней системы кровообращения с использованием клинических, лабораторных, биохимических, цитологических, генетических, патоморфологических, иммунологических, иммуногистохимических, цитогенетических, электрофизиологических, ультразвуковых, рентгенологических, эндоскопических, радиоизотопных и других методов исследования, а также с применением нагрузочных тестов (медикаментозных и немедикаментозных); п. 13 – Артериальная гипертензия (первичная и вторичная) и гипотензия; п. 14 – Нарушения ритма и проводимости. Электрокардиостимуляция. Радиочастотная абляция. Результаты клинического применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов; п. 32 – Кардиология использует знания и методы сопутствующих специальностей: морфологии, биохимии, генетики, физиологии, биофизики, молекулярной биологии, кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной хирургии и других для решения собственных задач – раскрытия причин и механизмов развития патологии сердечно-сосудистой системы, разработки методов диагностики и лечения болезней системы кровообращения).

Актуальность темы диссертации

Артериальная гипертензия остается одним из ведущих глобальных факторов, определяющих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, при этом прогнозируется дальнейший рост числа пациентов. Артериальная гипертензия выступает ключевым модифицируемым фактором риска развития фибрилляции предсердий и способствует возникновению таких состояний, как сердечная недостаточность. Фибрилляция предсердий, являясь наиболее частой наджелудочковой

тахикардией, сама по себе существенно повышает риск инсульта, тромбоэмболических осложнений, декомпенсации сердечной недостаточности и увеличивает общую летальность. Данная аритмия ассоциирована со снижением качества жизни пациентов ввиду высокой частоты госпитализаций, развития когнитивных расстройств и возникновения социально-экономических проблем. Взаимосвязь артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий носит двунаправленный характер, эти состояния имеют общие факторы риска. Несмотря на доступность эффективных антигипертензивных препаратов, контроль артериальной гипертензии и коррекция сопутствующих факторов риска часто остаются неудовлетворительными. Эффективность лечения фибрилляции предсердий, в том числе с применением катетерной абляции, значительно возрастает при успешном устранении факторов риска. В этой связи изучение дополнительных предикторов кардиоваскулярного риска, к числу которых относится гиперурикемия, представляется важной и своевременной научной задачей.

Согласно данным мировой статистики, распространенность гиперурикемии продолжает увеличиваться. Исследования демонстрируют, что помимо своей классической ассоциации с подагрой, гиперурикемия является модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, включая артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет 2 типа и хроническую болезнь почек. В настоящее время не существует единой общепринятой теории, объясняющей взаимосвязь гиперурикемии с сердечно-сосудистой патологией, хотя предложен ряд концепций, описывающих потенциальное влияние уровня мочевой кислоты на формирование и прогрессирование этих заболеваний.

Сочетание артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и гиперурикемии представляет собой клинически значимую проблему, имеющую серьезные социально-экономические последствия. В связи с этим использование комплексного подхода к оценке прогноза неблагоприятных кардиоваскулярных событий у данной категории пациентов является обоснованным и перспективным. Такой подход должен интегрировать совокупность инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических методов, направленных на вторичную профилактику осложнений АГ и ФП.

Таким образом, диссертационная работа Борисенко Татьяны Леоновны «Клинико-лабораторные, инструментальные особенности и прогностическое значение нарушений обмена мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий» является актуальной.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Выносимые на защиту положения и выводы диссертации обладают научной новизной, поскольку соискателем впервые:

- выявлены особенности нарушения пуринового обмена в селективной выборке белорусской популяции у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: достоверно более высокие показатели уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, более низкие концентрации гипоксантина и ксантина в

плазме крови, более высокая концентрация аденозина в плазме крови по сравнению со здоровыми субъектами;

- установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий достоверно чаще встречается носительство аллели (C) и генотипа (AC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 по сравнению со здоровыми субъектами. Носительство генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 ассоциируется с более высоким уровнем мочевого кислоты в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Носительство аллели (C) и генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 достоверно чаще встречается у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией, с сопутствующей гиперурикемией и дилатацией ЛП;
- доказано, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией прогрессирование хронической сердечной недостаточности наблюдается в 3,4 раза чаще по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий без гиперурикемии. Частота развития неблагоприятного кардиоваскулярного события достоверно выше у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией по сравнению с исследуемыми пациентами без гиперурикемии;
- установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий уровень мочевого кислоты в сыворотке крови ≥ 400 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин повышает вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в 4,3 раза. Носительство генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией повышает вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в 2,6 раза.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование, выполненное в диссертационной работе Борисенко Т.Л., базируется на достаточном клиническом материале: 154 пациента, из которых 104 пациента с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, 50 пациентов – лица без сердечно-сосудистой патологии. В работе применены современные методы инструментальной и лабораторной диагностики: ультразвуковая диагностика сердца, запись цифровой электрокардиограммы в 12 отведениях, 24-часовое мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, количественное определение уровня NT-proBNP, определение концентраций метаболитов пуринового обмена в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с изократическим элюированием и детектированием по поглощению, определение концентрации ксантиноксидазы с применением фермент-связанной иммуносорбентной сэндвич-технологии, молекулярно-генетический анализ rs734553 SLC2A9. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватной статистической обработкой данных.

Таким образом, обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Борисенко Т.Л. не вызывает сомнений.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость представленной работы состоит в том, что диссертантом Т.Л.Борисенко на основе комплексного подхода получены новые данные, повышающие точность диагностики и прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

На защиту вынесено 4 основных положений диссертации, обеспечивающих научную значимость, которая заключается в том, что:

- выявлены нарушения пуринового обмена у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: достоверно более высокие показатели уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, более низкие концентрации гипоксантина и ксантина в плазме крови, более высокая концентрация аденозина в плазме крови по сравнению со здоровыми субъектами;
- установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий достоверно чаще встречается носительство аллели (C) и генотипа (AC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 по сравнению со здоровыми субъектами. Доказано, что носительство генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 ассоциируется с более высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Определено, что носительство аллели (C) и генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 достоверно чаще встречается у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией, с сопутствующей гиперурикемией и дилатацией ЛП;
- доказано, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией прогрессирование хронической сердечной недостаточности наблюдается в 3,4 раза чаще по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий без гиперурикемии. Выявлено, что частота развития неблагоприятного кардиоваскулярного события достоверно выше у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией по сравнению с исследуемыми пациентами без гиперурикемии;
- установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ≥ 400 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин повышает вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в 4,3 раза. Носительство генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий повышает вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в 2,6 раза.

Практическая значимость исследования состоит в разработке многофакторной прогностической модели (с чувствительностью 82,7% и специфичностью 80,4%) для оценки риска неблагоприятных событий у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, основанной на определении уровня мочевой кислоты, концентраций аденозина, гипоксантина, ксантина и полиморфизма rs734553 гена SLC2A9.

На основании проведенного исследования автором разработана и утверждена

Министерством Здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод прогнозирования осложнений и неблагоприятного исхода у пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и гиперурикемией», регистрационный № 117-1122 от 21.02.2023. Предложенный метод воспроизводим в рутинной клинической практике и может быть использован в амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях здравоохранения, что подтверждено 10 актами внедрения в работу кардиологических и терапевтических отделений учреждений здравоохранения г. Гродно, а также 4 актами внедрения в учебный процесс учреждения образования Гродненский государственный медицинский университет.

Экономическая и социальная значимость работы заключается в реализации персонализированного подхода к назначению уратснижающей терапии, что способствует улучшению кардиоваскулярных исходов, снижению смертности и эффективной вторичной профилактике осложнений артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий в комплексе медицинских услуг, направленных на вторичную медицинскую профилактику.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликованы 43 печатные работы общим объемом 12,7 авторского листа: 9 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 6,2 авторского листа; 11 статей и 21 тезис докладов объемом 5,2 авторского листа в научных журналах, не включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, сборниках научных трудов и материалах съездов и конференций; глава монографии в соавторстве (0,8 авторского листа); 1 инструкция по применению (0,5 авторского листа).

Материалы диссертационного исследования представлены на научных конференциях и съездах на республиканском уровне и за рубежом.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа оформлена в соответствии с Инструкцией по оформлению диссертации и автореферата, утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 (в редакции Постановления ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 139 страницах компьютерного текста. Имеет традиционное строение, которое включает содержание, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главы с описанием материала и методов проведенного исследования, шесть глав с изложением собственных результатов исследований, заключение, список использованных источников и приложения. Библиографический список включает 150 использованных источников (из них на русском языке – 42, на иностранном языке – 108), и 43 публикации соискателя ученой степени.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и отражает основные результаты и положения диссертации, выносимые на защиту.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Борисенко Татьяны Леоновны «Клинико-лабораторные, инструментальные особенности и прогностическое значение нарушений обмена мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий» является завершенным квалификационным научным исследованием, которое выполнено на хорошем методическом и научном уровне, имеет практическое значение, так как посвящена актуальным проблемам кардиологии и медицины в целом. Личный вклад соискателя при выполнении диссертационного исследования, список научных публикаций по теме диссертации, апробация результатов исследования на научно-практических конференциях, владение современными методами исследования и методами статистической обработки данных, способность к адекватной и объективной интерпретации полученных результатов и их изложению свидетельствует о соответствии квалификации автора диссертации требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

Замечания

В тексте диссертации присутствуют незначительные стилистические и пунктуационные погрешности. Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают значимость и достоверность полученных результатов.

Заключение

Диссертация Борисенко Татьяны Леоновны «Клинико-лабораторные, инструментальные особенности и прогностическое значение нарушений обмена мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий», является самостоятельной законченной научно-квалифицированной работой, в которой полностью решена актуальная научная задача и которая вносит весомый вклад в кардиологию и медицинскую науку в целом. Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 20, 21 «Положения ВАК Республики Беларусь о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология за:

- выявление в селективной когорте белорусской популяции у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий достоверно значимых нарушений пуринового обмена по сравнению со здоровыми субъектами: повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (335 (284; 413) мкмоль/л и 197 (161; 229) мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$); снижение концентрации ксантина в плазме крови (0,7 (0,5; 1) мкмоль/л и 2,1 (1,3; 3) мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$); снижение концентрации гипоксантина в плазме крови (4,9 (2,4; 8,2) мкмоль/л и 11,52 (6,53; 32,97) мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$); повышение концентрации аденозина в плазме крови (0,12 (0,08; 0,17) мкмоль/л и 0,08 (0,04; 0,17) мкмоль/л соответственно, $p = 0,012$). Определение частоты встречаемости гиперурикемии среди пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, которая составляет 35,3%;
- диагностику у пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией

предсердий и гиперурикемией большего передне-заднего размера левого предсердия по сравнению с пациентами без гиперурикемии (42 (39; 44) мм и 38 (36; 42) мм соответственно, $p=0,002$). Доказательство того, что дилатация левого предсердия чаще выявляется у пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и гиперурикемией по сравнению с пациентами без гиперурикемии (в 57,6% случаев и в 29,6% случаев соответственно, $p=0,009$). Выявление у пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и гиперурикемией по сравнению с пациентами без гиперурикемии больших показателей КСД ЛЖ (35 (32; 39) мм и 33 (31; 36) мм соответственно, $p=0,011$), КСО ЛЖ (49 (43; 61) мм и 46 (39; 53) мм соответственно, $p=0,040$), и снижения величины ФВ ЛЖ в пределах нормальных значений (60 (57; 65) % и 64 (61; 67) % соответственно, $p=0,017$);

- доказательство, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий по сравнению со здоровыми субъектами чаще встречается носительство аллели (C) (41,3% и 25% случаев соответственно, $p=0,005$) и генотипа (AC) (48,1% и 22% случаев соответственно, $p=0,003$); достоверно реже – носительство аллели (A) (58,7% и 75% случаев соответственно, $p=0,005$) и генотипа (AA) (34,6% и 64% случаев соответственно, $p=0,001$) полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9*. Аллель (C) и генотип (CC) полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* достоверно чаще встречаются у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией (65,2% и 30,3% случаев соответственно, $p<0,001$) по сравнению с пациентами исследуемой выборки с нормальным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови (39,4% и 7,0% случаев соответственно, $p<0,001$). Установление, что носительство аллели (C) (68,4% и 35,7% случаев соответственно, $p=0,004$) и генотипа (CC) (42,1% и 9,5% случаев соответственно, $p=0,028$) достоверно чаще встречаются у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией и дилатацией левого предсердия по сравнению с обследованными пациентами с нормальным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и дилатацией левого предсердия;

- выявление ассоциации между носительством генотипов (CC) и (AC) полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* и повышенной урикемией у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (420 (413; 424) мкмоль/л, 330 (284; 412) мкмоль/л и 310 (281; 341) мкмоль/л соответственно, $p=0,003$);

- доказательство, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией частота развития неблагоприятного кардиоваскулярного события достоверно выше по сравнению с обследованными пациентами без гиперурикемии (66,7% и 42,3% случаев соответственно, $p=0,034$). Прогрессирование хронической сердечной недостаточности в 3,4 раза чаще наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией по сравнению с пациентами исследуемой выборки без гиперурикемии (22,7% и 6,7% случаев соответственно, $p=0,031$);

- разработку калькулятора, для оценки вероятности развития неблагоприятного кардиоваскулярного события у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, разработанного на основании полученной модели, включающей определение уровня мочевой кислоты ≥ 400 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин в сыворотке крови, концентраций гипоксантина, ксантина,

аденозина в плазме крови, полиморфизма rs734553 гена SLC2A9;

- установление новых предикторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного кардиоваскулярного события, у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий: уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ≥ 400 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин (ОШ 4,28; 95% ДИ (2,35–7,78), $p < 0,001$), носительство генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 (ОШ 2,62; 95% ДИ (1,49–4,61), $p < 0,001$). В течение трех лет после выписки из стационара у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ≥ 400 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин повышает вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в 4,3 раза. Носительство генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий повышает вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в 2,6 раза.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Официальный оппонент:

канд. мед. наук, доц., заведующий лабораторией
нарушения сердечного ритма,
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология»



Часнойть А.Р.

04.12.2025

