

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора,
заслуженного деятеля науки Республики Беларусь,
заведующего кафедрой госпитальной терапии и кардиологии
с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Подпалова Владислава Павловича
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

Диссертация Борисенко Татьяны Леоновны «Клинико-лабораторные, инструментальные особенности и прогностическое значение нарушений обмена мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по цели, совокупности решаемых задач, объекту и методам исследования, полученным результатам и выводам, положениям, выносимым на защиту, соответствует отрасли – медицинские науки и специальности 14.01.05 – кардиология, по которой представлена в Совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Актуальность темы диссертации

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в общей структуре заболеваемости и смертности населения в Республики Беларусь. Наиболее распространенными среди них являются артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий. Медикаментозная и немедикаментозная коррекция основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний позволяет достигнуть определенных успехов по увеличению продолжительности жизни населения, однако смертность от сердечно-сосудистой патологии все еще остается высокой. В связи с этим важным и актуальным представляется исследование дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, одним из которых является гиперурикемия.

Гиперурикемия является широко распространенной проблемой во многих странах мира. Согласно данным популяционных исследований гиперурикемия ассоциирована с множеством коморбидных патологий, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий, хроническое заболевание почек. Но несмотря на значительное количество экспериментальных и клинических исследований, значение гиперурикемии без различия и нормативные значения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови: в Российской Федерации нормальным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови считается <360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и <420 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин, в то время как Американская коллегия ревматологов рекомендует

считать нормой уровень <360 мкмоль/л (6 мг/дл), а Британское общество ревматологов <300 мкмоль/л (5 мг/дл) независимо от пола. Исследование, проведенное в белорусской популяции, показало, что уровень мочевой кислоты ≥ 339 ммоль/л является фактором риска развития артериальной гипертензии и прогностическим фактором развития МАСЕ.

В связи с этим разработка новых алгоритмов, сочетающих лабораторные и молекулярно-генетические методики, в дополнение к имеющимся, будет способствовать более точному определению групп риска и применению персонализированного подхода в ведении пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

Исходя из всего выше изложенного, выбранная автором тема научной работы оправдана. Актуальность ее не вызывает сомнений. Цели и задачи данной работы несут не только научную, но и практическую значимость и направлены на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

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

Новизна полученных результатов и основных положений, выносимых на защиту, основывается на данных 3-летнего проспективного когортного исследования, в котором впервые разработан и апробирован новый метод прогноза развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Соискателем впервые выявлены патофизиологические механизмы нарушений пуринового обмена в виде повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, снижения концентрации ксантина и гипоксантина, а также повышения концентрации аденозина в плазме крови у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

Впервые в исследуемой когорте определены особенности распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9.

Впервые у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий изучена связь между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и вариантами полиморфизма rs734553 гена SLC2A9.

Установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией частота развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий достоверно выше. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности у этих пациентов наблюдается в 3,4 раза чаще, что подтверждается соответствующими гемодинамическими изменениями.

Выявлены новые прогностические факторы развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, а именно уровня 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), $p < 0,001$) и носительства генотипа (СС) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 (ОШ 2,62; 95% ДИ (1,49–4,61), $p < 0,001$). При этом вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий повышается в 4,3 раза при уровне мочевой кислоты в сыворотке крови ≥ 400 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин и в 2,6 раза при носительстве генотипа (СС) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 при трехлетнем наблюдении у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

Впервые предложен метод оценки вероятности развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, основанный на определении уровня мочевой

кислоты в сыворотке крови, концентраций метаболитов пуринового обмена, полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 с чувствительностью 82,7% и специфичностью 80,4%.

Высокая степень новизны в диссертационном исследовании подтверждается наличием публикаций в статьях, включая зарубежные издания, и в инструкции по применению «Метод прогнозирования осложнений и неблагоприятного исхода у пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и гиперурикемией».

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа является научно-обоснованным, завершенным исследованием, с четко сформулированными целью, задачами и выводами.

Достоверность полученных результатов и выводов подтверждена хорошей методологией и достаточным объемом исследования. Проведено обследование 154 пациентов, из которых 104 пациента с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, 50 пациентов – лица без сердечно-сосудистой патологии, с использованием современных инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования. Научные результаты и разработанные практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту и в заключении. Анализ, статистическая обработка данных проведены корректно, что дает основание считать выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе обоснованными и достоверными.

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

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 и 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.

Показано, 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 неблагоприятных кардиоваскулярных событий 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 неблагоприятных кардиоваскулярных событий в 4,3 раза. Носительство генотипа (СС) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий повышает вероятность развития неблагоприятного кардиоваскулярного события в 2,6 раза.

Практическая значимость данной научно-исследовательской работы, заключается в разработке модели прогнозирования вероятности развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, основанная на определении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, концентраций аденозина, гипоксантина, ксантина в плазме крови, полиморфизма rs734553 гена SLC2A9. По результатам проведенного исследования разработана инструкция по применению «Метод прогнозирования осложнений и неблагоприятного исхода у пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и гиперурикемией» (№ 117-1122 от 21.02.2023).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения Республики Беларусь «Гродненский областной клинический кардиологический центр», «Городская клиническая больница № 3 г. Гродно», «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно», «Гродненская университетская клиника» и в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 14 актами о внедрении.

Экономическая и социальная значимость заключается в повышении эффективности вторичной профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, что будет проявляться в увеличении продолжительности и качества их жизни, а также снижению смертности в данной категории пациентов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования изложены в 43 научных публикациях общим объемом 12,7 авторского листа: 9 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих п.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 авторских 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).

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Борисенко Т.Л. выполнена и оформлена в традиционном стиле. Она включает содержание, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного исследования, шесть глав с изложением собственных результатов исследований,

заключение, список использованных источников и приложения. Список использованных источников включает: 150 источников (на русском языке – 42, на иностранном языке – 108), список публикаций соискателя ученой степени – 43 работы (21 страница). Диссертационная работа иллюстрирована 18 рисунками (14 страниц), содержит 31 таблицу (29 страниц), 2 приложения (15 страниц). Полный объем диссертации составляет 139 страниц компьютерного текста. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Замечания по диссертации

В диссертационной работе имеются единичные опечатки, грамматические, пунктуационные и стилистические неточности, обилие сокращений. Результаты исследования представлены в большинстве своем в виде таблиц и в меньшей степени в диаграммах, что несколько ухудшает их восприятие. Вышеуказанные замечания незначительны и ничуть не снижают научную и практическую значимость работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой Степени, на которую он претендует

Диссертация Борисенко Т.Л. является законченным квалификационным научным трудом, выполненном самостоятельно на профессиональном уровне, и свидетельствует о способности автора формулировать актуальную медицинскую задачу, избирать методологию исследования, самостоятельно делать научно доказанные обобщения. Выводы и практические рекомендации диссертации носят направленный медицинский аспект. Поэтому можно заключить, что научная квалификация соискателя соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

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 законченной, квалификационной, самостоятельно выполненной работой, свидетельствующей о личном вкладе автора в медицинскую науку, в которой на основании выполненных им исследований, содержится новое научно обоснованное решение задачи по изучению клинических, лабораторных, генетических особенностей нарушений обмена мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий и определению их значения для прогноза неблагоприятных кардиоваскулярных событий у данной категории пациентов.

По актуальности, объему проведенных исследований, полученным результатам, научно-практической значимости данная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 20, 21 «Положения ВАК Республики Беларусь о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», а ее автору может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология за:

- Выявление патофизиологических механизмов нарушений пуринового обмена в виде повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ($p < 0,001$), снижения концентрации ксантина и гипоксантина ($p < 0,001$ и $p < 0,001$

соответственно), а также повышения концентрации аденозина в плазме крови ($p=0,012$) у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

- Доказательство, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий по сравнению со здоровыми субъектами чаще встречается носительство аллели (C) ($p=0,005$) и генотипа (AC) ($p=0,003$); достоверно реже – носительство аллели (A) ($p=0,005$) и генотипа (AA) ($p=0,001$) 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 по сравнению с пациентами исследуемой выборки с нормальным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Установление, что носительство аллели (C) ($p=0,004$) и генотипа (CC) ($p=0,028$) 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 ($p=0,003$).

- Доказательство, что у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией частота развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий достоверно выше по сравнению с обследованными пациентами без гиперурикемии ($p=0,034$). Прогрессирование хронической сердечной недостаточности в 3,4 раза чаще наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий с сопутствующей гиперурикемией ($p=0,031$), что подтверждается соответствующими гемодинамическими изменениями.

- Установление новых прогностических факторов развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, а именно уровня 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), $p<0,001$) и носительства генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* (ОШ 2,62; 95% ДИ (1,49–4,61), $p<0,001$). При этом вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий повышается в 4,3 раза при уровне мочевой кислоты в сыворотке крови ≥ 400 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин и в 2,6 раза при носительстве генотипа (CC) полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* при трехлетнем наблюдении у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

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

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки Республики Беларусь,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
и кардиологии с курсом ФПК и ПК
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

03.12.2025

Личную подпись

Подпись
ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор по кадрам



В.П.Подпалов

А.М. Коробкина