ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05 – Кардиология), доцента, профессора кафедры факультетской терапии №2 Института Клинической Медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Брагиной Анны Евгеньевны на диссертационную работу Горбачевой Анны Максимовны на тему «Первичный гиперпаратиреоз и артериальная гипертензия: патогенетические ассоциации и выбор антигипертензивной терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности, артериальная гипертензия (АГ) в течение многих лет сохраняют за собой лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. Общеизвестна тесная взаимосвязь АГ с функциональным статусом желез внутренней секреции. Известно, что у 5-10% пациентов с АГ причиной повышения артериального давления являются эндокринные заболевания. К наиболее широко известным эндокринным причинам АГ относят заболевания надпочечников, гипофиза и щитовидной железы. Однако, в последнее время накоплены данные о взаимосвязи патологии минерального обмена, в частности, первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с развитием АГ. Так, по данным National Inpatient Sample (2017) ПГПТ является независимым фактором риска, который на треть повышает шансы развития АГ.

В отличие от таких достаточно редких, но широко известных эндокринных причин АГ, как болезнь Иценко-Кушинга и феохромоцитома, ПГПТ является более частой патологией и выявляется с частотой от 0,4 до 18,8 случаев на 10 000 населения в год. Особенно важно, что страдают от него преимущественно женщины в постменопаузе – то есть пациенты, для которых характерно нарастание сердечно-сосудистого риска. Его повышение характерно и для асимптомного течения ПГПГ,

при этом ССЗ являются важной причиной смертности таких пациентов. Описана взаимосвязь ПГПТ с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также с приемом блокаторов РААС, что имеет существенное значение как для прогрессирования ССЗ, так и для уточнения подходов к лечению АГ у данной категории пациентов.

Таким образом, Диссертационная работа Горбачевой А.М. посвящена актуальному вопросу патогенетических характеристик АГ при ПГПТ и выбора тактики антигипертензивной терапии, в связи с чем актуальность темы исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

В диссертационной работе Горбачевой А.М. впервые в России на примере выборки из 585 пациентов с ПГПТ проведена оценка частоты АГ, наличия сочетанных метаболических нарушений, поражения органов-мишеней, оценена взаимосвязь АГ и метаболических сдвигов с выраженностью нарушений минерального обмена. Автором помимо «классических» факторов риска (возраст, индекс массы тела, фильтрационная функция почек) предложены специфические для ПГПТ предрасполагающие факторы, в том числе гиперфосфатемия и снижение концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа. Все это вносит вклад в понимание процессов формирования и прогрессирования АГ при ПГПТ.

Автором впервые проведен анализ проводимой в этой группе пациентов антигипертензивной терапии. Установлено, что прием иАПФ или БРА ассоциирован с более высокими сывороточными концентрациями кальция. Также продемонстрирована потребность в большем числе антигипертензивных препаратов у пациентов с более выраженной гиперкальциемией. Это свидетельствует о необходимости дальнейшей разработки персонализированного подхода к антигипертензивной терапии при ПГПТ.

Впервые в мире в рамках работы Горбачевой А.М. выполнен анализ состояния

функции эндотелия у пациентов с ПГПТ с использованием маркера эндотелиальной дисфункции – эндоглина. Выбор именно этого соединения оправдан патогенетическим механизмом влияния паратгормона на продукцию TGFβ, чьим рецептором является эндоглин. Автором доказано наличие признаков эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПГПТ без ССЗ в анамнезе, что демонстрирует необходимость более тщательного выявления и профилактики субклинического поражения сосудистой стенки при ПГПТ.

Практическая и теоретическая значимость полученных результатов

Результаты исследования Горбачевой А.М. расширяют представление о механизмах развития и прогрессирования АГ при ПГПТ. Автором продемонстрирована связь нарушений минерального обмена, свойственных данному заболеванию, с наличием эндотелиальной дисфункции, а также изменения активности РААС даже в отсутствии АГ и ССЗ, что создает базу и открывает новые перспективы для дальнейших исследований, направленных на уточнение патогенетического вклада ПГПТ в сердечно-сосудистый континуум.

Полученные автором данные и сформулированные практические рекомендации важны для оптимизации алгоритмов диагностики, персонализированного лечения и ведения пациентов с этим заболеванием. Существенное прикладное значение имеет обратимость субклинической сосудистой дисфункции после хирургического лечения ПГПТ, что акцентирует внимание на необходимости учитывать патологию ССЗ при выборе тактики лечения гиперпаратиреоза. Практическая ориентация работы подтверждается тем, что ее результаты в том числе использованы в проекте пересмотра клинических рекомендаций по ПГПТ.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Согласно поставленной цели, в диссертационной работе Горбачевой А.М. были

сформулированы четыре задачи. Решению каждой из задач посвящены соответствующие разделы работы. Для выявления закономерностей обследовано достаточное количество пациентов с редкой патологией, привлечены адекватные группы сравнения. В проспективной части работы использована достаточная продолжительность наблюдения в 1 год после хирургического вмешательства. Объем выборки в эпидемиологической части работы позволяют сделать выводы о частоте АГ среди лиц с ПГПТ. Автором подробно описаны методология отбора пациентов, обследования и статистической обработки. С одной стороны, в работе использованы современные, валидированные методики, что позволяет сделать вывод о достоверности полученных результатов. С другой стороны, применены новые маркеры, изучение которых определяет научную новизну работы. Статистическая обработка данных исследования выполнена с применением адекватных поставленным задачам статистических методов.

Полученные результаты подробно обсуждены автором в соответствующих разделах работы, сопоставлены с литературными данными. Работу выгодно отличает подробное описание ограничений исследования и направлений дальнейшей работы. Выводы и практические рекомендации сформулированы логично, соответствуют поставленной цели и задачам, обоснованно вытекают из полученных в ходе работы результатов.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Горбачевой А.М. оформлена традиционно, в соответствии с ГОСТ и требованиями ВАК Российской Федерации, написана грамотным литературным языком. Она изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы по изучаемой проблеме, глав с описанием материалов и методов исследования, полученных результатов, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы оформлен корректно и включает 331 источник, из них 20 отечественных. Диссертация

иллюстрирована 40 таблицами и 7 рисунками.

Во «Введении» отражена актуальность исследования, определены его цель и задачи, обоснованы новизна, научная и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, указан личный вклад автора.

В главе I «Обзор литературы» Горбачевой А.М. обобщены современные данные о ПГПТ как факторе риска ССЗ, в частности, АГ, а также приведен обзор методов оценки эндотелиальной дисфункции. Обоснован выбор маркера эндотелиальной дисфункции – эндоглина. Подробное изложение материала в данной главе демонстрирует глубокую проработку автором исследуемой темы. В качестве непринципиального замечания хотелось бы указать на отсутствие описания функции и диагностической значимости С-концевой телопептид коллагена I типа, что могло бы облегчить понимание полученных автором результатов.

В главе II «Материалы и методы» изложена методология различных разделов исследования, определены критерии отбора участников, дана подробная характеристика используемых лабораторных и инструментальных методов диагностики. Подбор методов исследования адекватен поставленным задачам. Полученные данные обработаны с применением современных процедур статистического анализа, что подтверждает их достоверность.

В главе III «Результаты собственных исследований» приведено подробное описание распространенности АГ у пациентов с ПГПТ, описаны взаимосвязи между показателя миминерального обмена, артериальной гипертензией и сопутствующими ей состояниями. Отдельно приведена характеристика пациентов с ПГПТ, имеющих АГ; описана связь показателей минерального обмена с количеством и составом антигипертензивных препаратов, необходимых для достижения целевого АД. Автором выполнена оценка активности РААС у пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания, раннем послеоперационном периоде и через 1 год после вмешательства. Также приведены результаты исследования наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Горбачевой А.М. продемонстрирована высокая частота АГ при ПГПТ. Установлено, что состояниями, повышающими вероятность наличия АГ при ПГПТ,

являются не только классические сердечно-сосудистые факторы риска, но и снижение сывороточной концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа, относительно более высокие концентрации фосфора крови. Описана обратимость изменений функционирования РААС после хирургического лечения ПГПТ; с этими результатами согласуются данные об ассоциации гиперкальциемии с приемом иАПФ и БРА. Отмечено наличие признаков эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПГПТ, не имеющих ССЗ. На основании полученных данных автором обосновано рекомендуются активный скрининг АГ при ПГПТ, корректировка кардиотропной терапии и мониторинг кальциемии у пациентов с ПГПТ, получающих иАПФ/БРА.

В главе IV «Обсуждение результатов» автор тщательно анализирует собственные результаты, сопоставляет их с известными литературными данными, что дает основание для формулировки выводов и рекомендаций. Интерпретация и обсуждение полученных результатов проведены на основе 331 изученных отечественных и зарубежных литературных источников, выглядят обоснованными и убедительными.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и вытекают из поставленной цели и задач исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако, есть несколько уточняющих вопросов для обсуждения:

1. Можно ли на основании полученных данных рекомендовать скрининг кальциемии среди пациентов с выявленной артериальной гипертензией?
2. Чем можно объяснить более низкие сывороточные концентрации эндоглина у пациентов с ПГПТ?

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 публикации в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Основные результаты были представлены на профильной конференции с

международным участием.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Горбачевой А.М. соответствует содержанию диссертации, в нем отражены актуальность изучаемой темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Горбачевой Анны Максимовны на тему «Первичный гиперпаратиреоз и артериальная гипертензия: патогенетические ассоциации и выбор антигипертензивной терапии», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена задача по оценке частоты и характеристик АГ у пациентов с ПГПТ, а также персонализации подходов к ведению этой категории больных, что имеет существенное практическое и теоретическое значение для специальности 3.1.19. эндокринологии.

По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Горбачевой Анны Максимовны на тему «Первичный гиперпаратиреоз и артериальная гипертензия: патогенетические ассоциации и выбор антигипертензивной терапии» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пунктам 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690), а ее автор Горбачева Анна Максимовна достойна

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.05 – Кардиология), доцент,
профессор кафедры факультетской терапии №2
Института Клинической Медицины
им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
Им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет) _____ Брагина Анна Евгеньевна

Подпись д.м.н., доцента Брагиной А.Е. ЗАВЕРЯЮ
29.03.2023

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела Ученого совета Комехина О.В.
29 03 23 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт Клинический Медицины им. Н.В. Склифосовского.
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8/2
Телефон: 8 (903) 628-94-67
E-mail: bragina_a_e@staff.sechenov.ru
Web-сайт: https://www.sechenov.ru/