

## **ОТЗЫВ**

**Официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента,  
директора Института высшего и дополнительного профессионального  
образования, ведущего научного сотрудника отделения  
нейроэндокринологии, доцента кафедры эндокринологии  
Государственного научного центра Российской Федерации  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
эндокринологии»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Пигаровой Екатерины Александровны**  
на диссертационную работу Яневской Любови Геннадьевны  
«Ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных  
первичным гиперпаратиреозом», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.19. Эндокринология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) относится к заболеваниям, в основе которого лежит гиперсекреция паратиреоидного гормона (ПТГ) одной или несколькими околощитовидными железами (ОЩЖ). В настоящее время к классическим клиническим проявлениям ПГПТ относят поражение органов-мишеней, а именно костной ткани, проявляющееся остеопорозом, в том числе с низкоэнергетическими переломами, фиброзно-кистозным остеитом, а также почек (нефролитиаз и нефрокальциноз) и верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Однако, в последнее время всё чаще стали обращать внимание на сочетание ПГПТ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Более того, некоторые эксперты стали выделять самостоятельную кардиальную форму ПГПТ. Так, в рекомендациях, составленных V международной рабочей группой по диагностике и лечению ПГПТ, среди неклассических форм ПГПТ уделено отдельное внимание сердечно-сосудистым проявлениям. В то же время, эксперты отмечают и тот факт, что на сегодняшний день недостаточно данных, позволяющих отнести заболевания сердечно-сосудистой системы к показаниям для оперативного лечения при манифестной или асимптомной

форме ПГПТ, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Отечественные работы, изучающих связь между повышенным уровнем ПТГ и наличием сердечно-сосудистой патологии малочисленны. Единичные зарубежные исследования описывают высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ, и указывают на то, что уровень ПТГ является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений даже вне ПГПТ. Однако, стоит отметить, что результаты таких исследований весьма противоречивы, что подтверждает актуальность дальнейшего изучения таких взаимосвязей.

Необходимо отметить, что ПТГ по своей сути является основным гормоном, регулирующим процессы ремоделирования костной ткани, а именно лиганд-рецепторной системы RANK/RANKL/остеопротегерин, представляющей собой ключевое звено регуляции кальций-фосфорного гомеостаза. Результаты предыдущих исследований установили, что экспрессия рецепторов к остеопротегерину обнаруживается за пределами костной ткани, в частности, в гладкой мускулатуре сосудистой стенки и в миокарде. В связи с этим в последние годы чаще стали появляться исследования, описывающие роль оси RANK/RANKL/остеопротегерин в процессах кальцификации сосудов. Учитывая прямое влияние ПТГ на костную ткань и концентрацию остеопротегерина, можно предположить, что его оценка у больных ПГПТ может играть в прогнозировании развития кальциноза. Изучение данных взаимосвязей отражено в представленной работе, что дополнительно подчеркивает ее новизну и актуальность.

Таким образом, диссертационная работа Яневской Л.Г., посвященная изучению процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных ПГПТ, представляется актуальной, имеет научный и практический интерес, а результаты могут оказать влияние на понимание клинического течения ПГПТ и, предположительно, необходимости расширения показаний к хирургическому лечению.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Дизайн проведенного исследования соответствует целям и задачам, высокое количество пациентов, а также их характеристики говорят о том, что выборка является достаточной. Особенностью диссертационной работы является наличие двух этапов исследования: ретроспективного, с анализом встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от клинической формы ПГПТ, и проспективного наблюдения за больными ПГПТ, включавшего оценку исследуемых параметров как до, так и после оперативного лечения на протяжении 6-12 месяцев.

Диссертационная работа Яневской Л.Г. проведена с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Для проведения статистического анализа данных использованы методы современного математического программного обеспечения. Результаты исследования сопоставлены с ранее полученными данными и обсуждены с использованием современных данных литературы.

Таким образом, положения, выводы и практические рекомендации диссертации Яневской Л.Г. могут считаться достоверными.

## **Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

В диссертации Яневской Л.Г. изложены результаты встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний и их спектр, отмечено, что наиболее часто для больных ПГПТ характерно наличие артериальной гипертензии. Также, показано, что вариант клинического течения ПГПТ не оказывает влияние на частоту патологии сердца и сосудов.

Соискателем выполнен поиск факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ПГПТ, в связи с чем в работе уточнены вклад наличия ожирения, нарушений метаболизма глюкозы, уровень обеспеченности витамином D, состояние активности ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы, уровень адипоцитокинов, а также остеопротегерина.

Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, позволил помимо классических факторов риска, таких как возраст, индекс массы тела, уровень общего холестерина, скорость клубочковой фильтрации, а также индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, установить вклад новых факторов, таких как уровень лептина, 25(OH)D, и остеопротегерина. Кроме того, было показано, что уровень остеопротегерина выше 4,32 пмоль/л является фактором риска кальцификации клапанов сердца. Полученные данные о факторах риска могут стать основой для новых исследований, направленных на уточнение механизмов их влияния на сердце и сосуды, а также на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и их роли в этом процессе.

Проведенное детальное обследование сердечно-сосудистой системы, включающее в себя эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ и измерение скорости пульсовой волны, показало отсутствие значимых различий в сравнении с показателями контрольной группой, а также отсутствие связи линейных и объемных показателей эхокардиографии с уровнями паратиреоидного гормона и кальция крови. В то же время Яневская Л.Г. установила, что значение скорости пульсовой волны зависит от уровня общего кальция крови, что подтверждает повышение жёсткости сосудистой стенки, одного из важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, на фоне гиперкальциемии.

Оценка изучаемых параметров в динамике после проведенной больным паратиреоидэктомии продемонстрировала отсутствие значимых изменений через 6-12 месяцев после оперативного лечения при проведении инструментальных методов, в то же время снижение уровня глюкозы в раннем послеоперационном периоде, а также повышение индекса функциональной активности бета-клеток НОМА-В. Автором выдвинуто предположение как о возможном необратимом процессе со стороны ремоделирования сердца и

сосудов у больных ПГПТ, так и о необходимости более длительного периода наблюдения за пациентами. В то же время, сравнительный анализ результатов холтеровского мониторирования ЭКГ до и после паратиреоидэктомии хоть и не показал наличие значимых различий в оцениваемых параметрах, однако, автором было отмечено исчезновение ранее выявленных нарушений ритма и проводимости у части пациентов, вероятно, на фоне достижения нормокальциемии. Полученные результаты расширяют представление о механизмах повреждения сердца и сосудов и свидетельствуют в пользу необходимости продолжения изучения данной проблематики.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы**

Диссертационная работа представлена на 125 страницах, изложена традиционно, научным стилем, с сохранением внутренней логики повествования. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, обзора собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Введение содержит в себе актуальность темы исследования, описание целей и задач исследования, а также положений, выносимых на защиту. Также, во введении сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Глава 1 посвящена обзору литературы, где приведены результаты исследований последних лет, посвященных взаимосвязи ПГПТ с изменениями сосудистой стенки и миокарда. Также, описаны возможные дополнительные механизмы влияния ПТГ и кальция крови на сердечно-сосудистую систему, углеводный и липидный обмен, активность РААС. Отдельно уделено внимание анализу возможной связи костных маркеров и их вкладу в ремоделирование сердца и сосудов.

Во второй главе представлены дизайн исследования, клинические, лабораторные и инструментальные методы, использованные в данной работе. Также, дано описание методов статистического анализа.

Третья глава посвящена результатам проведенного диссертационного исследования. В ней представлены результаты ретроспективной и проспективной части исследования, проведен поиск факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выполнено сравнение результатов, полученных в ходе проспективного наблюдения у больных ПГПТ и контрольной группы. Дополнительно, данная глава содержит информацию о динамике изучаемых параметров, оцененных через 6-12 месяцев после хирургического лечения.

В четвертой главе Яневской Л.Г. выполнено сравнение полученных в ходе исследования результатов с ранее опубликованными данными. Приведены результаты последних исследований в данной области и установлены схожие изменения с ранее полученными, что расширяет понимание механизмов повреждения сердца и сосудов в условиях высокого уровня кальция и ПТГ.

В заключении обобщены результаты диссертационного исследования и сформулированы выводы, соответствующие целям и задачам работы. Выводы соотносятся с положениями, выносимыми на защиту. Также, описаны практические рекомендации, основанные на полученных результатах.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и дает представление об основных научных результатах исследования.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертационной работы были опубликованы 22 научные публикации, из которых 9 статей представлены в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в

изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science Core Collection, входящих во второй квартиль (Q2) по импакт-фактору JCR.

### **Замечания и вопросы по диссертации**

Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет.

В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы, предлагаемые для дискуссии:

1. Проведенный Вами анализ уровня 25(OH)D в сыворотке крови у больных ПГПТ показал высокую частоту недостаточности и дефицита витамина D на этапе предоперационной подготовки. Согласно отечественным и международным рекомендациям в стандарт обследования больных ПГПТ входит не только определение 25(OH)D, но и компенсация дефицита витамина D в случае его выявления перед оперативным вмешательством. Все ли больные, вошедшие в проспективное наблюдение получали препараты витамина D и если да, то в какой дозе? Если не получали, то имеющийся дефицит оказывал ли влияние на уровень послеоперационного кальция крови?

2. С Вашей точки зрения, нужно ли всем пациентам с ПГПТ определять уровень остеопротегерина, как маркера кальцификации клапанов или этот анализ должен проводить выборочно?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Яневской Любови Геннадьевны является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной задачи в области эндокринологии – изучение новых данных о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также влиянии ПГПТ на параметры ремоделирования сердца и сосудов.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация

полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

**Официальный оппонент**

Доктор медицинских наук, доцент,  
директор Института высшего и дополнительного  
профессионального образования,  
ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии,  
доцент кафедры эндокринологии  
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России

Пигарова Екатерина Александровна

Подпись доктора медицинских наук Е.А. Пигаровой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук



Дзеранова Лариса Константиновна

«24» февраля 2025 г.

**Контактная информация:**

Государственный научный центр Российской Федерации федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России)

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Телефон: +7 (495) 500-00-90

E-mail: [nmic.endo@endocrincentr.ru](mailto:nmic.endo@endocrincentr.ru)

Адрес сайта: <https://www.endocrincentr.ru>