

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
и инновационной политике

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Храмова Елена Борисовна



«23» 02 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России на диссертацию Яневской Любови Геннадьевны «Ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных первичных гиперпаратиреозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Яневской Л.Г. посвящена важной проблеме современного здравоохранения, а именно поражению сердечно-сосудистой системы у больных первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). ПГПТ является третьим по встречаемости эндокринным заболеванием, уступая только сахарному диабету и заболеваниям щитовидной железы, и связан с нарушением кальций-фосфорного обмена. Гиперкальциемия является известным фактором риска развития нарушений ритма, однако, наличие рецепторов к паратиреоидному гормону (ПТГ) как в миокарде, так и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки может быть предпосылкой для появления сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ даже в условиях нормокальциемии.

Классическими клиническими проявлениями ПГПТ является повреждение таких органов как кости, почки и желудочно-кишечный тракт, которые являются основными органами-мишенями ПТГ. Однако, в связи с более частым рутинным определением уровня кальция крови все чаще наблюдается асимптомный вариант заболевания, сопровождающийся лишь изменениями в лабораторных показателях без явных клинических проявлений. Вместе с тем в последнее время стали выделять и так называемые «неклассические» формы ПГПТ, связанные с поражением центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями,

которые могут наблюдаться у больных даже в условиях незначительного повышения ПТГ и нормального уровня кальция крови.

С учетом важности поиска ранних диагностических, профилактических методов и лечебных мероприятий для улучшения длительности и качества жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями изучение патогенеза нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при ПГПТ является актуальным и своевременным направлением научных исследований.

Механизмы, с помощью которых повышенный уровень ПТГ и кальция крови оказывают влияние на процессы ремоделирования сердца и сосудов, остаются до конца не ясными и нуждаются в уточнении. Ранее опубликованные исследования показали наличие рецепторов к ПТГ 1 типа и 2 типа, а также кальций-чувствительных рецепторов как в кардиомиоцитах, так и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки артерий, активация которых может приводить к развитию гипертрофии левого желудочка и спазму артерий и артериол, что в свою очередь приводит к повышению жесткости сосудистой стенки. Дополнительно известно, что повышение уровня кальция крови ассоциировано с развитием нарушений ритма и проводимости и обусловлено нарушениями процессов реполяризации. Типичные электрокардиографические признаки гиперкальциемии в виде удлинения интервала PQ и укорочения интервала QT, являющиеся факторами риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти, известны давно, а нормализация уровня кальция крови чаще всего приводит к практически полному исчезновению данных нарушений при отсутствии структурных патологий миокарда. Вместе с тем влияние длительно существующей гиперкальциемии у больных ПГПТ изучено недостаточно. Результаты некоторых исследования продемонстрировали снижение частоты возникновения аритмий у больных ПГПТ после нормализации уровня ПТГ и кальция крови на фоне проведения паратиреоидэктомии. Однако, результаты проспективных наблюдений за больными ПГПТ остаются весьма противоречивыми.

Нарушение углеводного обмена, характерное для больных ПГПТ, по мнению ряда экспертов может представлять собой дополнительный фактор сердечно-сосудистой заболеваний. Наличие рецепторов ПТГ в тканях поджелудочной железы и жировой ткани позволяет предполагать его влияние на состояние углеводного обмена, в том числе развития инсулинорезистентности, которая сама по себе также является фактором риска сердечно-сосудистых событий. Эта теория находит свое подтверждение в результатах лишь некоторых научных работ. Кроме этого, имеются данные о наличии рецепторов ПТГ и в коре надпочечников, клинически проявляется в виде повышения уровня альдостерона у больных ПГПТ и повышения уровня ПТГ у больных первичным альдостеронизмом.

Такие изменения могут объясняться повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы под действием избытка ПТГ. Эту теорию подтверждают результаты малочисленных исследований, продемонстрировавших снижение уровня альдостерона после паратиреоидэктомии. Однако, подобные изменения наблюдаются у очень небольшого количества больных, в основном без наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

Особый интерес в настоящее время также представляет изучение вклада маркером костного ремоделирования в патогенез повреждения сердца и сосудов. Учитывает отрицательное влияние избыточной концентрации ПТГ на костную ткань и повышение скорости костного обмена у больных ПГПТ, возможно, маркеры, характеризующие патологию костной ткани могут быть использованы для диагностики и прогноза сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, анализ предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, а также их распространенность у больных ПГПТ, изучение влияния ПТГ и кальция крови на активность РААС, показатели углеводного обмена, адипоцитокины, а также маркеры костного ремоделирования и их взаимосвязь с поражением сердечно-сосудистой системы, а также отсутствие единого мнения о «неклассических» проявлениях ПГПТ, включая сердечно-сосудистую форму заболевания, подтверждаю актуальность проведенного исследования.

Новизна полученных результатов исследования

Объем выборки и дизайн исследования позволили расширить представление о патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы у больных ПГПТ. Результаты проведенного исследования показали высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ, а наиболее частой патологией сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия. Соискателем были выделены факторы риска сердечно-сосудистой патологии, среди которых выявлены как классические факторы риска, такие как возраст, индекс массы тела, уровень общего холестерина крови, значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, так и новые факторы, такие как концентрация лептина и остеопротегерина, а также уровень 25(OH)D. Также, было показано, что кальцификация клапанов сердца у больных ПГПТ напрямую ассоциирована с уровнем остепротегерина в сыворотке крови.

Яневской Л.Г. было проведено комплексное инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы у исследуемых пациентов с ПГПТ. Были выполнены эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, а также оценка кардио-фemorальной скорости распространения пульсовой волны. Результаты сравнения

больных ПГПТ и контрольной группы, а также сравнение результатов обследования до и после паратиреоидэктомии показали отсутствие связи между метрическими и объемными показателями эхокардиографии и клинической формой заболевания, уровнем ПТГ и кальция крови, а также отсутствие значимой динамики параметров после селективной ПТЭ.

Такие результаты послужили основой для сформулированных выводов о необходимости более длительного, чем 12 месяцев, наблюдения за больными ПГПТ после проведения хирургического вмешательства, а также обозначен возраст больных, при котором целесообразно скрининговое определение уровня кальция в сыворотке крови для ранней диагностики ПГПТ.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности

В ходе проведенного исследования были выявлены гендерные особенности течения манифестной формы ПГПТ. Так, соискателем было показано более частое вовлечение костей скелета в патологический процесс у женщин и мочевыделительной системы у мужчин. Также была показана высокая встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ, что дает основания для расширения протокола обследования больных в процессе постановки диагноза и подготовки к оперативному лечению.

Вместе с тем, интерес представляют полученные данные о наличии связи между уровнем ПТГ и кардио-фemorальной скоростью распространения пульсовой волны у больных ПГПТ при сердечно-сосудистых заболеваниях, что, вероятно, связано с наличием рецепторов к ПТГ в сосудистой стенке, стимуляция которых в условиях длительно существующего заболевания приводит к вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления и, в том числе, к необратимому повышению жесткости сосудистой стенки и ускорению процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Полученные данные о новых факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний может послужить отправной точкой для дальнейших исследований их в развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний, а также возможных механизмах поражения сердца и сосудов. Особый интерес представляет такой костный маркер, как остеопротегерин, являющийся фактором риска кальцификации клапанов сердца. Учитывая это, было предложено включение определения уровня кальция крови в рутинный скрининг для всех пациентов при диспансерном обследовании для выявления доклинических форм ПГПТ, особенно у лиц старше 55 лет.

Дополнительно, автором было отмечено, что спустя 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии в условиях наличия ремиссии заболевания параметры сердечно-

сосудистой системы не меняются, что свидетельствует либо о необратимости поражения, либо же их положительная динамика может наблюдаться в более отдаленные сроки после хирургического лечения.

Таким образом, полученные теоретические данные могут послужить фундаментом для проведения дальнейших клинических исследований для разработки методов профилактики, более ранней диагностики и лечения заболевания, а также возможного пересмотра показаний к оперативному лечению ПГПТ.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация имеет классическую структуру, состоящую из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки, списка сокращений и списка литературы.

Диссертация написана научно грамотным языком, имеет единство и цельность, демонстрирует полное понимание автором задач исследования и детальное знание включенных в исследование пациентов. Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста и включает 19 таблиц и 9 рисунков. Библиографический список включает 223 источника, из которых 13 отечественных и 210 зарубежных работ.

В введении описана актуальность исследования, четко сформулированы цели и задачи, обоснована научная новизна настоящего исследования, определены теоретическая и практическая значимость работы, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 включает в себя обзор литературы, в котором описаны возможные механизмы влияния повышенного уровня ПТГ и кальция крови на сердечно-сосудистую систему как напрямую через рецепторы ПТГ и кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся в сосудистой стенке и миокарде, так и косвенно путем воздействия на активность РААС, углеводный обмен, концентрацию уровня 25(OH)D в сыворотке крови и адипоцитокинов, а также уровня остеопротегерина.

В главе 2 «Материалы и методы» дано подробное описание ретроспективного и проспективного этапов исследования, четко прописан дизайн рецензируемого исследования. Ретроспективный этап исследования позволил оценить клиническое течение заболеваний, а также встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ, а проспективный этап позволил отследить процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы до и после паратиреоидэктомии.

Также дано описание исследуемой популяции и контрольной группы, описаны применяемые лабораторные и инструментальные методы, формулы подсчета расчетных

показателей, а также указаны методы статистического анализа. Дизайн исследования хорошо продуман, количество пациентов в обоих этапах исследования является достаточным, что позволяет считать выборку репрезентативной.

Для решения задач, поставленных Яневской Л.Г. в ретроспективную часть исследования были включены данные историй болезни 449 больных ПГПТ, проходивших лечение на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ. В проспективную часть исследования включались больные, проходившие обследование и лечение на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Из 192 обследованных больных согласно критериям включения и невключения в проспективное наблюдение вошли 57 больных ПГПТ.

В главе 3 «Результаты» представлены результаты проведенного исследования. В ретроспективной части оценивалась встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ, описаны клинические формы ПГПТ и показаны их особенности. Также, в популяции, вошедшей в ретроспективный этап исследования, был проведен ROC-анализ, который показал наличие не только классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, индекс массы тела, скорость клубочковой фильтрации), но и новый фактор риска – уровень 25(OH)D в сыворотке крови.

Дополнительно, в главе описаны результаты проспективной части исследования. В ней дана характеристика исследуемой популяции, выделены основные клинические формы. Кроме того, проведено сравнение больных ПГПТ и контрольной группы, а также больных ПГПТ без сердечно-сосудистых заболеваний с больными ПГПТ, имеющими сердечно-сосудистые заболевания. Описаны результаты как лабораторного, так и инструментального исследований. Кроме того, было проведено сравнение лабораторных и инструментальных показателей до и после ПТЭ в разные сроки наблюдения. Также как и в ретроспективной части исследования был проведен ROC-анализ, который показал как наличие классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как более старший возраст, повышенный индекс массы тела, сниженная рСКФ, повышенный индекс НОМА-IR, так и новые факторы риска, такие как повышенный уровень лептина и остеопротегерина крови.

В главе 4 «Обсуждение» проведено сравнение результатов настоящего исследования с данными, полученными другими исследователями, показаны рассуждения автора относительно причин, повлиявших на результаты проведенного исследования, дается интерпретация полученных данных с учетом данных литературы и в контексте возможного практического применения.

В конце диссертации приведено краткое заключение и сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Выводы соответствуют целям и задачам исследования, сжато и полно описывают основные полученные результаты и их интерпретацию. Практические рекомендации также достаточно аргументированы и логичны. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования.

Апробация работы и публикации

По теме рецензируемого исследования 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.

Полученные результаты были представлены на научных российских и международных конференциях, конгрессах и съездах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Представленные результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении – работе поликлинического звена, отделений стационаров общего профиля, а также могут быть использованы в рамках программ подготовки врачей-эндокринологов в рамках преддипломного и постдипломного образования.

Полученные результаты проведенной работы нашли применение в клинической практике эндокринологического отделения лечебно-реабилитационного комплекса №1 и были интегрированы в учебный процесс Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. С учетом полученных данных рекомендуете ли Вы оценку состояния сердечно-сосудистой системы в рамках обязательного обследования всем больным ПГПТ или определенным группам?

2. Полученные Вами данные свидетельствуют о влиянии классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ. Означает ли это, что вклад высокого уровня ПТГ и кальция крови не играет роли в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных ПГПТ?

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Яневской Любви Геннадьевны «Ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных первичным гиперпаратиреозом» является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальных для эндокринологии научных задач по оценке особенностей ремоделирования сердечно-сосудистой системы и определения факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом. По своей актуальности, научной новизне, объемы выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Яневской Любви Геннадьевны 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменского государственного медицинского университета» Минздрава России, протокол заседания № 10 от 26.02.2025 года.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий курсом эндокринологии кафедры терапии
Института клинической медицины
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
Даю согласие на обработку
моих персональных данных

Суплотова Л.А.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Суплотовой Людмилы Александровны заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Платицына С.В.

Контактная информация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54

Телефон: 8 (3452) 69-07-00

E-mail: tgmu@tyumsmu.ru Web-сайт: <https://www.tyumsmu.ru/>