

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской терапии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) Кисляк Оксаны Андреевны на диссертацию Сариевой Лауры Хусеевны на тему: «Влияние ингибитора ксантиноксидазы на течение острой декомпенсации сердечной недостаточности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Актуальность темы диссертации

В последние годы значительный интерес вызывает бессимптомная гиперурикемия (ГУ) – состояние, характеризующееся повышением уровня мочевой кислоты (МК) в крови без депозитов уратов в тканях. До недавнего времени повышение уровня мочевой кислоты ассоциировалось с наличием подагры и ее прогрессированием. Однако, как выяснилось, наличие ГУ более 360 мкмоль/л связано с существенным влиянием на сердечно-сосудистую систему, а уровень МК более 300 мкмоль/л повышает смертность от многих причин, прежде всего от сердечно-сосудистых (СС) событий (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сердечная недостаточность). Повышение уровня МК является распространенным фактором риска СС заболеваемости и смертности, но чаще всего связано с нарушением экскреции МК почками и/или увеличением ее образования вследствие генетических особенностей и наличием ожирения, в том числе в структуре метаболического синдрома. ГУ участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома за счет усиления воспалительных процессов, гиперактивации окислительного стресса, микрососудистой дисфункции и ремоделирования миокарда. В серии европейских и российских консенсусных документов предложены алгоритмы ведения пациентов с ГУ, включающие немедикаментозную и медикаментозную терапию для достижения целевых уровней МК у пациентов высокого и очень высокого риска. В качестве терапии ГУ применяются ингибиторы ксантиноксидазы, такие как аллопуринол, дозировка которого подбирается с учетом степени выраженности почечной недостаточности. Интенсивно изучаются возможности использования ингибиторов ксантиноксидазы

при коронарной болезни, цереброваскулярной патологии, хронической сердечной недостаточности. Что касается такого состояния как острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН), влияние ГУ и терапии ингибиторами ксантинооксидазы изучено недостаточно, и это несмотря на то, ОДСН является одной из наиболее распространённых причин госпитализации и характеризуется высоким уровнем риска неблагоприятных исходов, включая 30% летальность в течение первого года и внутригоспитальную смертность в диапазоне 4–10%. В рамках патогенеза ОДСН ГУ может являться следствием почечной дисфункции, одновременно усугубляя клиническое течение заболевания. Ранее полученные данные о эффективности коррекции ГУ у пациентов с стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) носили противоречивый характер. В связи с этим возникла необходимость проведения исследований по оценке эффективности ингибиторов ксантинооксидазы для улучшения клинических исходов у пациентов с ОДСН. Использование аллопуринола в рамках комплексной терапии у пациентов с ОДСН может рассматриваться как вспомогательный стратегический подход для коррекции ГУ у данных пациентов с сопутствующей ХБП, что потенциально может способствовать улучшению клинических результатов.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Сариевой Л.Х. не вызывает сомнения. Впервые в России выполнено исследование с целью оценки влияния раннего назначения терапии ингибитором ксантинооксидазы — аллопуринолом — на клиничко-инструментальные параметры у пациентов с ОДСН, ГУ и сопутствующими поражениями почек. В рамках шестимесячного проспективного наблюдения впервые выявлены изменения клиничко-инструментальных показателей, обусловленные применением аллопуринола, в сравнении с группой пациентов, не получавших данный препарат. В частности, выполнена сравнительная оценка эхокардиографических параметров и уровней мозгового натрийуретического пептида (МНП) у пациентов с ОДСН, ГУ и ХПН, получавших терапию ингибиторами ксантинооксидазы, и контрольной группы без их применения.

Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Полученные научные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Работа выполнена на достаточном

фактическом материале. Исследование проведено в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Обследовано 263 пациента с ОДСН и ГУ.

Все данные, полученные в исследовании, являются оригинальными и отличаются новизной.

Значимость полученных результатов для практики

Работу отличает высокая практическая значимость. На основании полученных результатов сформулированы конкретные, выполнимые в реальной клинической практике, рекомендации по включению аллопуринола в стандартную терапию у пациентов с ОДСН. Было обнаружено, что назначение аллопуринола связано с выраженным снижением уровня мочевой кислоты и позитивной динамикой ряда клинико-лабораторных и функциональных показателей. В частности, отмечено увеличение дистанции, пройденной за 6 минут (6-минутный ходовой тест, ТШХ), снижение тяжести одышки по шкале Борга, а также улучшение эхокардиографических параметров, таких как снижение давления в легочной артерии и уменьшение размеров нижней полой вены. Помимо этого, зарегистрировано снижение концентрации натрийуретического пептида типа (NT-proBNP). В рамках проспективного исследования с наблюдением в течение 6 месяцев проанализировано влияние терапии аллопуринолом на динамику клинических симптомов, частоту повторных госпитализаций, длительность курса лечения, сроки достижения стабилизации состояния и показатели госпитальной летальности.

Полученные данные подчеркивают актуальность целенаправленного мониторинга и коррекции уровня мочевой кислоты при ведении пациентов с ОДСН, ГУ и сопутствующей ХБП. Применение аллопуринола является обоснованной стратегией для контроля ГУ и улучшения клинико-лабораторных и функциональных параметров. Внедрение разработанного алгоритма диагностики и терапии может способствовать оптимизации клинических исходов и снижению уровня смертности данной категории пациентов.

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается представленным автором материалом. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Высокий методический уровень диссертационной работы, выверенная статистическая обработка данных однозначно свидетельствуют об этом. В диссертационной работе были применены современные лабораторные, инструментальные, клинические и статистические методы. Результат исследования основывается на достаточном количестве включенных пациентов. Выводы и практические рекомендации всецело отражают результаты работы. Диссертация Сариевой Лауры Хусеевны является законченным исследованием.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, из них 4 научных статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и 2 тезиса научных конференций.

Оценка содержания работы

Содержание работы, её завершённость и оформление

Диссертация Сариевой Лауры Хусеевны соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и представляет собой законченное научное исследование. Работа изложена на 99 страницах машинописного текста. Структура работы включает введение, главы «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 99 источников, из которых 32 являются отечественными, а также иллюстрирована 29 рисунками и 12 таблицами.

Во введении обоснована актуальность исследования, чётко сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В задачи исследования входило проведение ретроспективного анализа течения острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от концентрации мочевой кислоты, оценка роли уровня мочевой кислоты в качестве предиктора клинических исходов при острой декомпенсации сердечной недостаточности, оценка безопасности назначения аллопуринола пациентам с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, изучение раннего назначения ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола на течение острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с гиперурикемией, оценка влияния раннего назначения ингибитора

ксантинооксидазы аллопуринола на клинический статус, функцию почек, лабораторные маркеры у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

В последующем автор последовательно отвечает на эти вопросы. Сразу хотелось бы отметить, что содержание работы выходит за рамки ее названия. Более правильно было бы назвать работу «Влияние гиперурикемии и ингибитора ксантинооксидазы на течение острой декомпенсации сердечной недостаточности»

Первая глава представляет собой подробный обзор современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме. Автор обсуждает и проблему ОДСН, и место гиперурикемии в патогенез СС заболеваний, и влияние ГУ на смертность, и методы коррекции ГУ.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены структура и дизайн работы, критерии включения и исключения пациентов, а также подробная характеристика исследуемых пациентов. Автор детально описывает методы диагностики, принципы лечения и наблюдения. Объем собранного материала позволяет провести корректный статистический анализ с использованием современных методов. Особо следует отметить, что в диссертации автор использует как ретроспективный анализ, так проспективный дизайн исследования, что в первом случае позволило сформировать выборку, создать структурированную базу данных с ценными параметрами, а во втором случае детально изучить проспективную когорту исследования по результатам скрининга (72 пациента с ОДСН, ГУ и сниженной СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, которые проходили лечение в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

В главе «Результаты исследования» подробно представлены полученные в результате собственного исследования данные, как в виде таблиц и рисунков, так и в виде текста. Автором на основе ретроспективного анализа убедительно показано, что в группе умерших пациентов имеется достоверно более высокая концентрация мочевой кислоты 589,00 [470,00; 723,10] мкмоль/л по сравнению с группой выживших пациентов – 484,25 [386,50; 563,05] мкмоль/л, $p < 0,001$). Фактически автором выявлена отрезная точка уровня МК выше 519 мкмоль/л, которая является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Как известно, в ряде исследований, в том числе в исследовании

URRAN (2023) были установлены отрезные точки уровней МК, при которых повышается риск развития инфаркта миокарда, инсульта, ХСН. Для всех этих состояний уровень МК различный. Полученные автором данные существенно дополняют это исследование, так как относятся к прогнозу ОДСН.

Особенно интересны данные о терапии пациентов с ОДСН ингибиторами ксантиноксидазы. Установлено, что ингибиторы ксантиноксидазы не вызывают нежелательных явлений и хорошо переносятся пациентами с ОДСН. Однако автор установила, что назначение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола у пациентов ОДСН, гиперурикемией, хронической болезнью почек не оказывает существенного дополнительного благоприятного действия на клинический статус пациентов, длительность госпитализации и дозы мочегонной терапии.

Неожиданно оказалось, что применение аллопуринола характеризуется помимо снижения уровня МК в сыворотке крови, улучшением толерантности к физическим нагрузкам ($p < 0,001$), снижением уровня NT-proBNP в сыворотке крови ($p < 0,001$), улучшением почечной функции, улучшением клинического проявления сердечной недостаточности ($p = 0.012$), снижением воспалительных процессов ($p = 0.002$). Впрочем, данные изменения не были отличны от группы контроля.

Отмечено отдельное положительное влияние аллопуринола на субъективный симптом — выраженность одышки по шкале Борга, динамика которой была более благоприятной, чем в группе контроля.

Вызывает уважение ответственное и честное отношение автора к результатам, полученным в процессе исследования: автор делает заключение о том, что хотя аллопуринол эффективно корригирует ГУ у пациентов с ОДСН, его добавление к стандартной терапии в данном исследовании не ассоциируется с достоверным улучшением жестких конечных точек (смертность, госпитализации) или объективных показателей сердечной функции и ремоделирования в течение 6-месячного наблюдения.

Практически важно, что результаты исследования показали, что применение дапаглифлозина значительно способствует снижению концентрации МК в сыворотке крови, а также сопровождается более выраженным снижением уровня NT-proBNP, ST2, СРБ.

В главе «Обсуждение» автор проводит сравнительный анализ полученных результатов с данными ранее опубликованных исследований, что позволяет оценить вклад работы в развитие данной области.

Выводы диссертации логичны, достоверны и соответствуют поставленным задачам. Автором предложены практические рекомендации, имеющие значительную ценность для клинической практики.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний к работе нет. Не совсем ясно, почему автор по данным ретроспективного анализа пришел к выводу, что повышение концентрации МК на 1 мкмоль/л приводит к клинически значимому повышению уровня креатинина и снижению СКФ. Возможно, речь идет об обратной зависимости. В главе «Обсуждение» недостаточно полно анализируются данные о сочетании лечения аллопуринолом и дапаглифлозином. Хотелось бы узнать мнение диссертанта о том, почему именно в группе пациентов с комбинированной терапией аллопуринолом и дапаглифлозином отмечается наибольшее снижение уровня МК.

Замечание вызывает и то, автор одинаково сформулировала и положения, выносимые на защиту, и выводы.

Заключение.

Таким образом, диссертация Сариевой Лауры Хусеевны на тему: «Влияние ингибитора ксантиноксидазы на течение острой декомпенсации сердечной недостаточности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – определение роли ГУ при ОДСН, а также влияния терапии аллопуринолом на течение и прогноз ОДСН, что имеет существенное значение для ведения пациентов в кардиологической клинике.

Представленная диссертационная работа по актуальности методической составляющей, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сариева Л.Х., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология.

Доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология, медицинские науки), профессор
Профессор кафедры факультетской терапии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Кисляк Оксана Андреевна

Подпись д.м.н. профессора Кисляк Оксаны Андреевны заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет) кандидат медицинских наук доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова" Минздрава России (Пироговский университет)
Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6;
Телефон: +7 (495) 434-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru.

« 21 » августа 2026 г.