



Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт  
комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»  
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002  
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410  
e-mail: reception@kemcardio.ru  
www.kemcardio.ru  
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;  
ИНН/КНП 4205012290/420501001

№

На №

от

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
научного учреждения  
«Научно-исследовательский  
институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых  
заболеваний»  
Член-корреспондент РАН  
О.Л. Барбараш

«28» апреля 2021 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» о научно-практической значимости диссертационной работы Цвингер Светланы Матвеевны на тему «Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни (медицинские науки)

### Актуальность темы диссертационной работы

Актуальные эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте распространенности остеоартроза как в России, так и в мировой популяции. Однако проблема этого заболевания приобрела особую актуальность, когда была доказана связь неинфекционного поражения суставов с риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющихся причинами снижения продолжительности и качества жизни. Доказано, что хроническое низкоинтенсивное

воспаление, нарушение эндотелиальной функции и часто встречающаяся у пациентов с остеоартрозом артериальная гипертензия могут приводить к раннему развитию атеросклероза у этой категории больных. Коморбидность остеоартроза и ССЗ у данной категории больных обусловлена многообразием патогенетических механизмов и гетерогенностью общих факторов риска, находящихся в сложных взаимоотношениях, а также дебютом заболевания в большинстве случаев во второй половине жизни этих нозологий.

Несмотря на то, что в научной литературе есть сведения об ассоциации остеоартроза и атеросклероза, механизмы формирования этих взаимосвязей остаются предметом активных научных дискуссий. Статистические модели прогнозирования течения первичного остеоартроза во взаимосвязи с риском развития атеросклероза у этой категории больных не разработаны. Таким образом, комплексное изучение клинико-патогенетических закономерностей формирования субклинического атеросклероза у больных первичным остеоартрозом, а также разработка критериев прогнозирования такой коморбидности, выполненные в диссертационной работе Цвингер Светланы Матвеевны, являются актуальными и значимыми для медицины.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В диссертации Цвингер С.М. впервые выявлена ассоциация тяжести течения остеоартроза с развитием субклинического атеросклероза. Впервые установлена высокая частота развития раннего атеросклероза у лиц с первичным остеоартрозом молодого и среднего возраста, определены клинические, биохимические и генетические особенности его формирования.

Впервые выявлено, что у больных первичным остеоартрозом эндотелиальная дисфункция проявляется уменьшением количества прогениторных клеток и увеличением количества погибших эндотелиоцитов, что максимально выражено у пациентов с первичным остеоартрозом и субклиническим атеросклерозом.

Автором описаны сдвиги липидного обмена у больных первичным

остеоартрозом, характеризующиеся увеличением содержания холестерина в составе липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови, а также снижением уровня холестерина в составе липопротеинов высокой плотности, что сопровождается изменением соотношения белков-переносчиков АпоВ100/АпоА1, в большей степени у больных остеоартрозом с наличием субклинического атеросклероза.

Установлены патогенетические ассоциации дисбаланса адипокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ с ранним развитием атеросклероза у больных первичным остеоартрозом. Доказано, что с развитием атеросклероза у больных остеоартрозом коррелирует снижение концентрации адипонектина и адипсина, матриксной металлопротеиназы-13 в крови и увеличение концентрации IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-10, IL-33 и матриксной металлопротеиназы-3. Впервые показано, что носительство гетерозиготного полиморфизма TC гена матриксной металлопротеиназы-13 чаще встречается в группе пациентов с остеоартрозом и наличием атеросклероза.

У больных первичным остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом определена зависимость между тяжестью течения остеоартроза, активностью воспалительного процесса (более высоким уровнем сывороточных концентраций ряда маркеров: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1, ММП-3, адипонектина, по сравнению с пациентами с остеоартрозом без субклинического атеросклероза), выраженностью сдвигов метаболизма липидов (уровнем триглицеридов, соотношением белков АпоВ100/АпоА1), дисфункцией эндотелия (количеством живых эндотелиальных клеток в циркулирующей крови) и ранним развитием атеросклероза.

На основании многофакторного регрессионного анализа впервые установлены прогностические критерии раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом, выявлены дополнительные факторы тяжелого течения суставного синдрома.

**Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов.**

В диссертационной работе раскрыты основные патогенетические механизмы, определены клинические аспекты раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом. Результаты исследования обосновывают необходимость проведения дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий, анализа показателей липидного обмена, назначения дифференцированной гиполипидемической терапии больным первичным остеоартрозом, что позволит существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни данной категории пациентов.

Автором разработаны прогностические факторы риска раннего развития атеросклероза у лиц с первичным остеоартрозом (тяжесть течения остеоартроза, показатель индекса АпоВ100/АпоА1, уменьшение содержания адипонектина, повышение уровней провоспалительных цитокинов (MCP-1, IL-6) и матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови, тип циркулирующих эндотелиальных клеток), а также установлены дополнительные маркёры тяжелого течения суставного синдрома.

### **Структура и содержание работы.**

Диссертационная работа Цвингер С.М. написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено на 214 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и библиографического списка. Диссертация проиллюстрирована 34 таблицами, 32 рисунками. Список литературы содержит 419 источников, из них 165 отечественных и 254 зарубежных.

В главе «Введение» диссертантом четко изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены цель и задачи исследования.

В первой главе автором подробно описано состояние проблемы

коморбидности остеоартроза и атеросклероза на современном этапе, отражена актуальность настоящего исследования. В целом обзор литературы свидетельствует о высоком профессионализме диссертанта в отношении способности к обобщению и систематизации данных других авторов и в полной мере вводит читателя в суть исследуемых проблем.

В главе «Материалы и методы» описаны дизайн работы, формирование выборки пациентов и методы обследования, в заключительной части описаны статистические методы обработки результатов исследования, они в полной мере соответствуют целям и задачам работы, в том числе был проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ для определения предикторов раннего развития атеросклероза, дополнительных факторов тяжелого течения суставного синдрома у больных первичным остеоартрозом. Клинические, лабораторные и инструментальные исследования выполнены с использованием современных методов в соответствии с целью и задачами диссертационной работы.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Исследование спланировано методически корректно в соответствии с поставленными задачами.

В разделе обсуждения результатов автором проведен подробный анализ всех полученных в исследовании данных. Материал изложен последовательно и логично, приводит к непосредственным выводам.

Автореферат полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

#### **Обоснованность научных положений и выводов.**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Цвингер С.М., обоснованы и доказаны достаточным количеством пациентов в исследовании с использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методик. Полученные результаты подвергались адекватной статистической обработке с использованием современных программ, автором применены методы сравнительного и корреляционного анализа, также

проведен многофакторный корреляционный анализ. Выводы полностью основаны на результатах собственных исследований, имеют несомненное научное и практическое значение. По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 11 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Научная ценность и практическая значимость результатов работы Цвингер С.М. предполагает их внедрение в учреждения практического здравоохранения как по профилям «терапия», «ревматология», «кардиология», так и по направлениям «функциональная диагностика», «клиническая лабораторная диагностика», а также использование в образовательном процессе подготовки студентов медицинских ВУЗов, повышения квалификации медицинских специалистов.

Результаты исследования внедрены в учебную деятельность ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России на кафедрах: поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации; госпитальной терапии и эндокринологии; терапии ФПК и ППС, также внедрены в лечебно-диагностическую деятельность поликлинических подразделений ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы. По материалам диссертационной работы издано методическое письмо «Ведение пациента с остеоартритом в условиях коморбидности» (Чита, 2020).

#### **Вопросы и замечания к работе.**

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию Цвингер С.М. нет.

К вопросам, которые возникают при прочтении диссертации, следует отнести:

1. Можно ли рассматривать первичный остеоартроз в качестве дополнительного фактора риска прогрессирующего течения атеросклероза, что требует интенсификации липидснижающей терапии? Может ли эта коморбидность «повысить градацию» сердечно-сосудистого риска в общей популяции?

2. Планируется ли отдаленное наблюдение за пациентами с первичным остеоартрозом для оценки частоты развития сосудистых конечных точек (инфаркты миокарда, атеротромботические инсульты) у пациентов с субклиническим атеросклерозом и эффектов липидснижающей терапии для первичной профилактики?

Указанные вопросы не меняют общего благоприятного впечатления о работе.

### Заключение

Диссертационная работа Цвингер Светланы Матвеевны «Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования» соответствует пунктам 2, 3, 5 специальности 14.01.04 – «внутренние болезни», требованиям пункта 9. «О порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук, так как является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным с применением комплекса современных методов клинических, инструментальных, лабораторных исследований. В работе решена научная проблема - раскрыты основные клинико-патогенетические закономерности формирования атеросклероза у больных первичным остеоартрозом и разработаны прогностические критерии его раннего развития, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение по изучению коморбидности в области внутренних болезней, имеющее высокое теоретическое и практическое значение для медицины в целом, а автор исследования, Цвингер Светлана Матвеевна, достойна присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Диссертация Цвингер С.М. «Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» № 11 от 28.04.2021.

Заведующий отделом клинической кардиологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент, доктор медицинских наук

Василий Васильевич Кашталап

Подпись доцента, д.м.н. Кашталапа В.В. - заверяю.

Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук



Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.б. Тел.: 8(3842) 643-153, факс: 8(3842) 643-308.

e-mail: [kashvv@kemcardio.ru](mailto:kashvv@kemcardio.ru)

[www.kemcardio.ru](http://www.kemcardio.ru)