

ОТЗЫВ

**на диссертацию Цвингер Светланы Матвеевны на тему:
«Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом:
закономерности развития и критерии прогнозирования»,
представляемой на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни**

Актуальность темы. Результаты многочисленных клинических исследований доказано, что атеросклероз является основным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В последние годы внимание ученых и специалистов практической медицины привлекают вопросы коморбидности внутренних болезней. Ведется поиск клинических и патогенетических факторов, обуславливающих сочетание заболеваний и синдромов, закономерностей их взаимного, зачастую отягощающего, влияния, разработка методов их своевременной диагностики и терапии.

Остеоартроз представляет актуальную медико-социальную проблему в связи с широкой распространённостью в мире, которая составляет от 10% до 33%, большими экономическими затратами, неуклонным прогрессированием заболевания, инвалидизацией пациентов. Весомый вклад в тяжесть течения остеоартроза вносят сопутствующие заболевания, высокая вероятность формирования которых обусловлена мультифакториальностью и общностью патогенетических механизмов, (хроническое воспаление, окислительный стресс, различные метаболические нарушения), формированием осложнений, возникающих на фоне терапии основной болезни. Результаты научных исследований свидетельствуют о частом сочетании первичного остеоартроза и сердечно-сосудистых заболеваний, которые, в большинстве своем, представлены артериальной гипертензией и атеросклерозом. Однако, работ, посвященных комплексному изучению ассоциации первичного остеоартроза и раннего атерогенеза у пациентов

молодого и среднего возраста практически нет. В этой связи представляется актуальным комплексное исследование клинико-патогенетических закономерностей раннего развития атеросклероза у больных первичным ОА, проведенное Цвингер Светланой Матвеевной.

Научная новизна заключается в том, что в работе впервые комплексно изучены клинические и патогенетические особенности течения первичного остеоартроза во взаимосвязи с эндотелиальной дисфункцией, биохимическими, иммунологическими нарушениями, генетическими особенностями, предрасполагающими к раннему развитию атеросклероза у данной категории пациентов.

Новым в работе явилось выявление высокой частоты латентного атеросклероза у больных первичным остеоартрозом молодого и среднего возраста. Автором доказана ассоциация между тяжестью течения ОА и ранним развитием атеросклероза.

Выявлена эндотелиальная дисфункция у лиц с первичным остеоартрозом, выражающаяся преобладанием в общем пуле циркулирующих эндотелиальных клеток погибших эндотелиоцитов, снижением уровня прогениторных клеток по мере прогрессирования суставного синдрома. Показаны особенности эндотелиальной дисфункции у больных первичным остеоартрозом с наличием латентного атеросклероза и без такового.

Установлено, что у пациентов с первичным остеоартрозом наблюдаются сдвиги в липидном спектре плазмы крови (увеличивается содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, снижается уровень холестерина в составе липопротеидов высокой плотности), что сопровождается изменением значения индекса АпоВ100/АпоА1, наиболее выраженным у больных остеоартрозом и атеросклерозом.

Выявлена патогенетическая связь разнонаправленных нарушений баланса адипокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ (снижение содержания адипонектина и адипсина, матриксной металлопротеиназы-13, рост концентрации IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10 и IL-33, матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови) с ранним развитием атеросклероза у больных остеоартрозом.

В работе впервые выявлено частое носительство гетерозиготного TC полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-13 в группе пациентов остеоартрозом с наличием атеросклероза. Установлено, что тип гена ММП-13 rs2252070 T/C не определяет сывороточные концентрации матриксной металлопротеиназы-13, но ассоциирован с более высокой частотой атеросклероза, при этом полиморфизм гена ММП-3 rs3025058 T/C не влияет на риск развития атеросклероза и концентрацию кодируемой матриксной металлопротеиназы в сыворотке крови у больных остеоартрозом.

В многофакторной регрессионной модели автором определены прогностические факторы раннего развития атеросклероза и тяжелого течения суставного поражения у лиц с первичным ОА.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты раскрывают клинико-патогенетические закономерности раннего формирования атеросклероза у лиц с первичным остеоартрозом и обосновывают целесообразность более эффективных способов диагностики и лечения этой категории больных.

Разработаны дополнительные маркеры риска развития раннего атеросклероза и тяжелого течения суставного синдрома у больных первичным остеоартрозом на основании клинических и лабораторных данных.

Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» кафедр поликлинической терапии с курсом

медицинской реабилитации, госпитальной терапии и эндокринологии, терапии ФПК и ППС и лечебно-диагностическую практику поликлинических подразделений ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы. По материалам работы издано методическое письмо «Ведение пациента с остеоартритом в условиях коморбидности» (Чита, 2020).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы ясно и корректно. Научные выводы подробно аргументированы и вытекают из результатов исследования, соответствуя его задачам. Методы исследования отвечают всем современным требованиям проанализированы с применением инновационных способов компьютерной обработки. Столь большой репрезентативный материал и тщательная статистическая обработка результатов исследования не позволяет усомниться в достоверности выводов, которые на основе анализа сделал автор.

Результаты исследования широко представлены научной общественности на конференциях, опубликовано 23 научные работы, из них 11 статей – в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Содержание диссертации. Диссертация Цвингер С.М. построена по традиционному плану, изложена на 214 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы, включающего 165 работ отечественных и 254 – зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 34 таблицами и 32 рисунками.

В обзоре литературы автор освящает эпидемиологию и современные представления о патогенезе остеоартроза, механизмы развития сердечно-сосудистых нарушений при этом заболевании, роль метаболических, иммунологических сдвигов, эндотелиальной дисфункции, генетических полиморфизмов в развитии и прогрессировании остеоартроза и атеросклероза, выделяет нерешенные проблемы, на основе которого сформулирована цель исследования.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Объектом исследования явились пациенты с первичным ОА. В работе использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, выполненные на высоком техническом уровне, что позволило решить поставленные задачи.

Третья глава посвящена исследованию особенностей популяционной и клинической характеристики обследуемых пациентов, изучению закономерности формирования эндотелиальной дисфункции, особенностей нарушений в липидном спектре крови, в балансе адипокинов, цитокинов, матриксных металлопротеиназ (-3; -13), генетической обусловленности развития атеросклероза, представил способ прогнозирования риска раннего развития атеросклероза, тяжелого течения патологии у больных первичным остеоартрозом.

Глава «Обсуждение полученных результатов» содержит глубокий анализ собственных данных и выводов в сопоставлении их с исследованиями отечественных и зарубежных авторов.

Выводы отражают суть диссертационного исследования, закономерно вытекают из собственных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации имеют высокую ценность для ведения пациентов с первичным остеоартрозом в рамках ранней диагностики атеросклероза, проведения дифференцированной гиполипидемической терапии у данной категории больных.

Содержание автореферата в полном объеме соответствует основным положениям диссертации, оформлен в соответствии с требованиями Минобрнауки России.

В ходе прочтения работы возникли следующие вопросы, не умаляющие её суть:

1. Отличались ли изучаемые показатели в подгруппах пациентов с синовитом и без него?

2. Отличались ли изучаемые показатели в подгруппах пациентов с полиостеоартритом мелких суставов кистей рук и без такого поражения?

Заключение.

Диссертация Цвингер Светланы Матвеевны на тему: «Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную с применением комплекса методов клинического, инструментального, лабораторного исследования, в которой содержится решение важной научной проблемы по определению основных клинико-патогенетических закономерностей формирования субклинического атеросклероза и разработке прогностических критериев раннего атерогенеза у больных первичным остеоартрозом. Репрезентативные материалы позволили сформулировать положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области внутренних болезней и медицины в целом, имеющее существенное теоретическое и практическое значение. Диссертационная работа Цвингер С.М. «Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования» соответствует паспорту научной специальности 14.01.04 — внутренние болезни (пунктам 2, 3, 5), выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора

