

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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 избранной темы

В настоящее время первичный остеоартроз представляет важную медико-социальную проблему в связи с широкой распространённостью, прогрессирующим характером течения заболевания, часто приводящим к инвалидизации пациентов.

Остеоартроз характеризуется многообразием патогенетических механизмов, и наряду с хроническим субклиническим воспалением в развитии и прогрессировании заболевания рассматривается роль возрастных, гормональных, иммунологических, генетических и средовых факторов.

Особый интерес вызывают установление связи остеоартроза с риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности, а также поиск ранних маркеров поражения сосудистого русла атеросклерозом у данной категории пациентов.

Таким образом, предусмотренное дизайном работы Цвингер С.М. исследование клинических, лабораторных, генетических особенностей и патогенетических закономерностей формирования субклинического атеросклероза у больных первичным остеоартрозом, представляет большой научный интерес.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые показана роль нарушений баланса адипокинов, цитокинов, изменений параметров липидного метаболизма, генетических

особенностей, эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

Впервые показано, что у больных первичным остеоартрозом в молодом и среднем возрасте атеросклероз выявляется в 39% случаев. При этом с ранним развитием атеросклероза у этой когорты пациентов прямо коррелирует тяжесть течения остеоартроза.

Выявлена эндотелиальная дисфункция у лиц, страдающих первичным остеоартрозом, характеризующаяся избыточной гибелью эндотелиальных клеток и снижением содержания прогениторных клеток. Установлена связь эндотелиальной дисфункции с формированием субклинического атеросклероза и прогрессированием суставного синдрома.

Определены характерные для первичного остеоартроза изменения метаболизма липидов (увеличение содержания холестерина в составе липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, снижение уровня холестерина в составе липопротеидов высокой плотности, нарушение соотношения АпоВ100/АпоА1 в крови), с наиболее выраженным сдвигом индекса АпоВ100/АпоА1 у лиц с наличием латентного атеросклероза.

Новым в работе явилось выявление существенных изменений в системе сывороточных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10 и IL-33), адипокинов (адипонектина и адипсина), матриксных металлопротеиназ (ММП-3, ММП-13), впервые показана их роль в формировании раннего атеросклероза у больных остеоартрозом.

Установлено, что в группе пациентов с остеоартрозом носительство гетерозиготного ТС полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-13 чаще встречается у лиц с наличием атеросклероза.

Впервые определены (в многофакторной регрессионной модели) прогностические факторы формирования субклинического атеросклероза, а также установлены дополнительные маркеры тяжелого течения суставного синдрома у этой категории больных.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что соискателем установлены клиничко-патогенетические закономерности и возможная роль генетических предпосылок развития раннего атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

Обоснована необходимость скринингового обследования больных первичным остеоартрозом методом ультразвукового дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий с целью выявления доклинического атеросклероза, а также исследования параметров липидного обмена с расчетом индексных показателей, с целью своевременной дифференцированной коррекции атеросклероза, что позволит существенно снизить риск сердечно-сосудистых катастроф.

Продемонстрирована целесообразность комплексной оценки тяжести течения остеоартроза, показателя индекса АпоВ100/АпоА1, содержания адипонектина, провоспалительных цитокинов (MCP-1, IL-6), матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови, а также типа циркулирующих эндотелиальных клеток, что вошло в разработанную автором математическую модель определения прогностических критериев раннего развития атеросклероза у пациентов с первичным остеоартрозом.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

В работе применялись современные информативные клинические и лабораторные методы исследования, тщательная математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием адекватных методов статистического анализа. Диссертантом проанализировано большое количество клинического материала, что подтверждает достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 23 научные работы различного уровня, в том числе и международного, из них 11 статей – в рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства

науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени.

Диссертация Цвингер С.М. написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком и отличается логической последовательностью представления результатов работы. Научный труд изложен на 214 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы, включающего 165 работ отечественных и 254 – зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 34 таблицами и 32 рисунками.

Во введении автор обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретизированы вытекающие из нее задачи. Обзор литературы отражает современное состояние проблемы и ее нерешенность. Во 2-й главе подробно описаны материалы и методы исследования. Автор сформировал репрезентативные группы больных. Необходимо отметить наличие сложных и многочисленных клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования, которые позволили подойти к решению поставленных задач.

В 3-й главе приводятся результаты собственных исследований, где автор описал особенности популяционной и клинической характеристики больных первичным остеоартрозом, закономерности формирования эндотелиальной дисфункции, особенности изменений липидного состава крови, содержания адипокинов, цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММР-3; ММР-13), генетической обусловленности развития атеросклероза, представил способ прогнозирования риска раннего развития атеросклероза, тяжелого течения патологии у данной категории пациентов. Изложение собственных данных представлено достаточно логично и последовательно.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведен их глубокий анализ и сопоставление с данными литературы.

Результаты проведенных исследований отражены в девяти выводах, их научная новизна не вызывает сомнений.

Практические рекомендации касаются методов и объемов инструментального и лабораторного обследования больных первичным остеоартрозом с целью своевременной диагностики и коррекции субклинического атеросклероза у данной категории пациентов.

Автореферат в полном объеме соответствует основным положениям диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

При анализе работы к диссертанту возникли вопросы, которые несколько не умаляют ценности проведенного исследования:

1) Атеросклероз, как и согласно современной концепции, остеоартрит (остеоартроз) характеризуются проявлениями хронического воспаления. Что по Вашему мнению первично, что является триггером и в чем существенное отличие в течении этих патологических процессов?

2) Вы пишете, что при первичном остеоартрите (остеоартрозе) часто встречается эндотелиальная дисфункция. Вы полагаете, что остеоартроз это системное заболевание с поражением сосудов или это ассоциация с атеросклерозом и/или артериальной гипертонией?

3) Атеросклероз - модифицируемое и предупреждаемое заболевание, а остеоартрит (остеоартроз)?

4) Почему маркеры воспаления (TNF-а, IL-1b и другие про-воспалительные цитокины Вы связываете только с тяжестью течения остеоартрита, а не с атеросклерозом, который характеризуется неспецифическим воспалительным процессом?

Заключение

Таким образом, диссертация Цвингер Светланы Матвеевны на тему: «Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования» представляет собой

законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком научном уровне с применением комплекса методов клинического, лабораторного и инструментального исследования, в которой раскрыты основные клиничко-патогенетические закономерности формирования раннего атеросклероза у лиц с первичным остеоартрозом и разработаны прогностические критерии этих нарушений. Репрезентативные материалы позволили сформулировать положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области внутренних болезней, имеющее существенное теоретическое и практическое значение для медицины в целом. 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, а именно п. 2 «изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, биохимических и других методов исследования», п.3 «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и п.5 «совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов», выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский

университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации, +7(391)2642718, Россия,
Красноярский край, г. Красноярск, 660022 ул. Партизана Железняка, 1,
grinstein.yi@gmail.com

Заведующий кафедрой терапии ИПО,
заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,
профессор

Гринштейн Юрий Исаевич

17 мая 2021 года



Личную подпись заслуженного врача РФ доктора медицинских наук,
профессора Гринштейна Юрия Исаевича и персональные данные заверяю

Верунов Сергей Владимирович
17.05.2021 г.

