

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Зоной Елены Владимировны на диссертационную работу Цвингер Светланы Матвеевны на тему: «Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04. – «внутренние болезни»

Актуальность темы диссертации

Актуальность исследований представленной диссертационной работы не вызывает сомнения и определяется рядом положений. Во-первых, диссертационное исследование посвящено решению одной из значимых задач терапии – изучению взаимосвязи субклинического атеросклероза с остеоартрозом, что определяет прогрессию сердечно-сосудистой патологии, декомпенсацию, формирование индивидуальных подходов к терапии. Понимание механизмов развития полиморбидности и аспектов взаимодействия между нозологиями выделяет перспективу изучения прогрессии заболеваний, тяжести их течения, формирование инвалидизирующих изменений, профилактических мероприятий и лечебной тактики.

Во-вторых, несмотря на достижения современной медицины, остеоартроз продолжает оставаться сложной медико-социальной проблемой, которая во многом определяет структуру инвалидности лиц трудоспособного возраста и старших возрастных групп. Прогрессия сердечно-сосудистых заболеваний приводит к преждевременной смертности пациентов с остеоартрозом. Клиническое течение остеоартроза, отягощенное продолжительным приемом системных обезболивающих препаратов, определяет прогрессию и декомпенсацию кардиологических заболеваний. Исследование особенностей течения остеоартроза в зависимости от структуры сопутствующих заболеваний определяет выделение субтипов с особенностями алгоритма наблюдения и лечения.

Проблема требует дальнейшего углубленного изучения.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что цель и задачи представленной диссертационной работы являются актуальными и значимыми для науки и практического здравоохранения.

Научная новизна

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Цвингер С.М. заключается в обосновании клиничко-патогенетических механизмов, опосредующих взаимосвязь между тяжестью течения остеоартроза, индикаторами поражения сердечно-сосудистой системы, воспалительно-метаболическими изменениями, генетическими особенностями и формированием субклинического атеросклероза. Доступное в амбулаторном клиническом звене обследование пациентов с ранним дебютом клинических проявлений остеоартроза без определенной сердечно-сосудистой патологии продемонстрировало высокую частоту доклинического атеросклероза, которая составила 39%. Установлена ассоциация тяжести течения остеоартроза с формированием атеросклероза в этой когорте пациентов.

Современный методологический подход исследования эндотелиальной дисфункции позволил выявить достоверную частоту указанных нарушений и связать их формирование с динамикой прогрессии морфологических и функциональных нарушений при остеоартрозе.

Впервые продемонстрировано, что при остеоартрозе значительно изменяются показатели липидного метаболизма крови с увеличением содержания холестерина в составе липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, со снижением уровня холестерина в составе липопротеидов высокой плотности и наиболее выраженным смещением значения соотношения АпоВ100/АпоА1 у лиц с субклиническим атеросклерозом.

В патогенетической взаимосвязи с ранним развитием атеросклероза у данной категории пациентов установлены существенные изменения в системах адипокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ. Автором продемонстрированы патологические смещения содержания в

сыворотке крови адипонектина и адипсина, провоспалительных и регуляторных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10, IL-33) у пациентов с остеоартрозом и субклиническим атеросклерозом в сравнении с больными остеоартрозом и отсутствием атеросклероза. Обоснованы наиболее значимые изменения концентраций металлопротеиназ MMP-3, -13 в группе лиц с остеоартрозом в сочетании с латентным атеросклерозом.

Впервые выявлена ассоциированность гетерозиготного ТС полиморфизма гена MMP-13 в группе больных остеоартрозом с наличием атеросклероза.

В многофакторной регрессионной модели определены новые факторы риска формирования субклинического атеросклероза у лиц с остеоартрозом, а также установлены дополнительные параметры тяжелого течения суставного синдрома у этой категории пациентов.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

В исследовании раскрыты неизученные ранее клинико-патогенетические механизмы раннего развития атеросклероза у больных остеоартрозом. Полученные Цвингер С.М. научные результаты определяют целесообразность дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий в этой категории пациентов, а также детальную оценку показателей липидного обмена, проведение дифференцированной гиполипидемической терапии с целью снижения риска сосудистых осложнений, являющихся основными причинами инвалидизации и смертности.

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, в 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 работы, соответствуя задачам исследования. Методы проведенного исследования отвечают современным требованиям, материал подвергнут адекватной статистической обработке. Численность анализируемых групп пациентов достаточна для получения достоверных данных.

Основные результаты диссертации опубликованы в 23 печатных работах, из них 11 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени и прошли апробацию на конференциях и конгрессах, в том числе международных.

Содержание диссертации.

Диссертация выполнена в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 419 наименований (из которых 254 работы зарубежных авторов). Общий объем работы содержит 214 страниц, включая 34 таблицы и 32 рисунка.

Введение отвечает предъявляемым требованиям, включает все необходимые разделы: обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту. Аналитический обзор литературы изложен достаточно полно и охватывает современные аспекты изучаемой проблемы. В обзоре представлены точки

зрения и суждения различных авторов, грамотно используется современная литература, что свидетельствует об эрудиции автора и его способности к аналитической работе. Знание литературы позволило автору сформулировать цель и задачи собственного диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» автор описывает группы обследуемых лиц, представляет методы исследования, критерии включения и исключения. Выбор методов адекватен для решения поставленных цели и задач диссертационного исследования.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (№86 от 1 ноября 2017 года). Статистический анализ данных проведен в соответствии с современными требованиями к обработке и интерпретации полученных результатов.

В третьей главе на хорошем уровне осуществлен анализ полученных данных. Детально проанализированы результаты первого этапа диспансеризации (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. №124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»). Медицинские мероприятия, проводимые в объеме настоящего порядка, позволяют выявить пациентов с остеоартрозом, факторами риска и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Дальнейший анализ в соответствии с протоколом исследования позволил установить высокую частоту встречаемости бессимптомного атеросклероза у пациентов с остеоартрозом, соответствующий 39%. Клинически и прогностически значима определенная автором прямая линейная зависимость частоты атеросклероза от анатомических и функциональных особенностей прогрессирования остеоартроза.

Подробное исследование закономерностей формирования

эндотелиальной дисфункции имеет высокий уровень доказательности патогенетической связи исследуемой полиморбидности. Уточнение фенотипического состава циркулирующих эндотелиальных клеток можно рассматривать как подтверждение гипотезы диссертанта о наличии факторов взаимного влияния на клиническое прогрессирование атеросклероза в зависимости от статуса остеоартрита.

Исследование изменений липидного обмена является легко воспроизводимой методикой в реальной клинической практике. Доказательства взаимосвязи дислипидемии с прогрессией остеоартроза, полученные диссертантом, определяют логичное формирование рекомендации медикаментозной коррекции липидных нарушений.

Детализация изменений в системах адипокинов, цитокинов, матриксных металлопротеиназ в исследуемых группах пациентов позволяет продемонстрировать правильность выбранного направления исследования с точки зрения исследования общности механизмов формирования остеоартроза и атеросклероза как патологических процессов с хроническим воспалением низкого уровня. Уточнение содержания отдельных параметров выбранных для анализа медиаторов с учетом различных особенностей возможного прогрессирования остеоартроза продемонстрировало двустороннюю ассоциированность, что демонстрируют выявленные ассоциации с альгофункциональными характеристиками. Демонстративна логичность диссертанта в методологическом выборе анализа содержания металлопротеиназ в сыворотке крови пациентов в остеоартрозом и сопутствующим атеросклерозом. Высокодостоверные нарушения содержания ММП-3 как прогностически неблагоприятного параметра, а ММП-13 как протективного лабораторного показателя являются заявкой на их маркерное использование.

Обоснован раздел исследования генетической обусловленности развития атеросклероза, выделяющий важность исследуемой проблемы

взаимодействия и взаимовлияния остеоартроза и атеросклероза с точки зрения широкой распространенности, прогрессирования, исходов, использования нестероидной противовоспалительной терапии как основного метода контроля боли в свете наших знаний об их кардиотоксичности.

Цвингер С.М. представлена многофакторная модель прогнозирования риска раннего развития атеросклероза и тяжелого течения заболевания у больных первичным остеоартрозом, имеющая большое методологическое и практическое значение.

Обсуждение представляет последовательный анализ полученных данных.

Сформулированные автором выводы аргументированы и полностью соответствуют поставленным задачам. Вывод о необходимости дуплексного сканирования как метода эффективной диагностики субклинического атеросклероза является реальным для повсеместного клинического использования и позволит профилактировать серьезное ухудшение состояния здоровья у пациентов с остеоартритом, который является самой распространенной патологией опорно-двигательного аппарата с сердечно-сосудистыми рисками. Выделение маркеров раннего развития атеросклероза у больных остеоартрозом как дополнительных факторов риска к традиционным обосновано многофакторным регрессионным анализом.

Выводы основываются на фактически полученном автором материале и отражают суть проведенного диссертационного исследования.

Практические рекомендации носят прикладной характер, включают мероприятия по ранней диагностике субклинического атеросклероза, коррекции традиционных модифицируемых факторов риска его развития, дифференцированной гиполипидемической терапии у лиц с первичным остеоартрозом.

Содержание автореферата соответствует диссертации, отражает основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности

выводов. Практические рекомендации логично следуют из выводов исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление. При анализе работы возникли следующие вопросы:

1. Как может быть определена роль нестероидной противовоспалительной терапии в лечении пациентов с остеоартритом с учетом полученных данных о высоком риске формирования атеросклероза и последующих сердечно-сосудистых событий у этой категории пациентов?
2. Насколько обосновано включение в исследование пациентов с остеоартритом в возрасте 40 лет (по данным раздела «Материалы и методы») с учетом акцента на первичность исследуемой нозологии.
3. Обоснуйте выполнимость в клинической практике индивидуального подхода в прогнозировании развития атеросклероза с использованием фенотипирования циркулирующих эндотелиальных клеток и уровня моноцитарного хемотоксического фактора-1. Делалась ли попытка расчета экономической эффективности рекомендованного подхода?
4. Не рассматривалась ли необходимость при формировании дизайна исследования включения группы пациентов с изолированным субклиническим атеросклерозом без поражения опорно-двигательного аппарата, что потенциально могло бы повысить достоверность полученных результатов в плане выявления суммарного влияния факторов, способствующих мультиморбидности или отдельной роли атерогенеза?
5. Насколько обоснованным кажется выбор единственного теста

оценки функционального статуса (тест Lequesne M) для подтверждения гипотезы прогрессирования атеросклероза при прогрессировании функционального класса остеоартроза?

В плане обсуждения и дальнейших рекомендаций необходимо учесть отсутствие необходимости указания термина первичности в определении нозологии, что является в большей части методологическим подходом. Выделение дорсопатий как сопутствующего заболевания требует заключения об особенностях трактовки патологического процесса, что автором логично по ходу работы рассматривается как вариант генерализованной формы остеоартрита. Безусловным украшением исследования является анализ клинических случаев. Необходимо рекомендовать автору при классифицировании нозологии остеоартроза придерживаться использования кода МКБ.

Указанные пожелания не снижают высокой научной ценности представленного исследования, не сказываются на достоверности и обоснованности выдвинутых положений.

Заключение

Диссертация Цвингер Светланы Матвеевны на тему: «Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной с применением современного комплекса методов клинического, инструментального, лабораторного исследования, в которой решена научная проблема по выявлению важных клинико-патогенетических особенностей формирования раннего атеросклероза у больных первичным остеоартрозом и определению факторов, определяющих тяжелое течение заболевания и формирование атеросклероза у данной категории пациентов, имеющая существенное теоретическое и практическое значение в области клинической медицины. Полученные соискателем научные результаты

соответствуют паспорту специальности 14.01.04 — «внутренние болезни»: п. 2, п. 3, п.5. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. №842, а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н.

Зонова Елена Владимировна



8(913)455-00-30, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Новосибирский государственный медицинский университет, тел. (383) 222-32-04 elena_zonova@list.ru

19 мая 2021г.



ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник ОК *Е.В. Сметанин*
« _____ » _____ 20__ г.