

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой
д.м.н., профессор А.М. Лиля



26 апреля 2022г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» по первичной экспертизе диссертации «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы» на соискание степени доктора медицинских наук
Сафоновой Юлии Александровны

Диссертация «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы» выполнена в отделе метаболических заболеваний костей и суставов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

В период подготовки диссертации Сафонова Юлия Александровна обучалась в очной докторантуре лаборатории остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и работала в должности доцента кафедры гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 1994 году Сафонова Ю.А. окончила Крымский ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт по специальности «Педиатрия». В 2012 году решением диссертационного Совета при Федеральном государственном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Формирование приверженности пациентов с остеопорозом медикаментозным и немедикаментозным методам лечения», специальность внутренние болезни (14.01.04). В 2019 году зачислена в очную докторантуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Научный консультант – д.м.н., Зоткин Евгений Германович, 1-ый заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение: диссертационная работа Сафоновой Юлии Александровны «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы» выполнена по специальности ревматология и входила в план научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" в рамках научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6, УДК 616-002.77. Проведение диссертационного исследования было одобрено Комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, протокол №18 от 19.09.2019 г.

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена изучению клинических факторов, биомаркеров и исходов саркопении у людей пожилого и старческого возраста, разработке скрининговых методов диагностики заболевания и оценки риска падений, комплексному исследованию качества жизни людей старшего возраста с применением валидированного специфического опросника SarQoL и анализу влияния терапии нативными формами витамина D₃ на функцию скелетных мышц.

Степень разработанности темы исследования

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности СП, которая зависела от алгоритмов диагностики заболевания, используемых в разных странах мира, в частности, от применяемых методов измерения мышечной массы, референсных значений для ее оценки, а также медико-демографических и социальных причин, потенциально способных влиять на функцию скелетных мышц. В настоящее время немногочисленные исследования, проведенные в РФ, не позволяют в полной мере оценить частоту и факторы риска СП у людей пожилого и старческого возраста в России.

Сложность и многообразие патогенетических механизмов СП не дала возможность установить, какие именно биомаркеры в большей степени связаны с СП, поэтому необходим поиск тех показателей, которые могут быть применены в реальной клинической практике.

Коморбидные состояния в сочетании со старением организма приводят к снижению мобильности, активности в повседневной жизни, появлению психологических проблем, которые существенно снижают КЖ людей старшего возраста. Для оценки состояния здоровья лиц с СП был разработан международный опросник SarQoL. Для дальнейшего его использования на российской популяции людей необходимо провести его языковую и культурную адаптацию и валидацию. Усталость у пациентов с СП определялась исходя из жалоб и не оценивалась с помощью специфических опросников.

Для оценки тяжести коморбидности у людей старшего возраста применялись различные опросники и шкалы, смертность изучалась только в ходе длительного наблюдения, однако у лиц с СП этому вопросу посвящено недостаточно исследований.

Падения и переломы являются наиболее частым событием у людей пожилого и старческого возраста, частота которых хорошо изучена на популяции пациентов с остеопорозом в РФ, однако у лиц с СП этому вопросу не уделялось внимание.

Литературные источники демонстрируют целесообразность применения метода компьютерной стабиллометрии для выявления особенностей в нарушении регуляции постурального баланса у людей с разной патологией, но нет исследований по его использованию у пациентов с СП.

В настоящее время не зарегистрировано ни одного лекарственного препарата для лечения СП, данные по применению колекальциферола с целью улучшения функции скелетных мышц, снижению частоты падений и переломов носят противоречивый характер.

Опросник SARC-F, применяемый как первый инструмент в алгоритме диагностики СП показал свою низкую чувствительность, которая составила 21,5%–35,5%, поэтому необходима разработка других скрининговых методов диагностики СП.

Изучение клинических факторов и биомаркеров СП позволит разработать скрининговый метод, направленный на улучшение диагностики заболевания и тактики ведения пациентов с СП пожилого и старческого возраста.

Задачами данного исследования стали: определить частоту СП у людей в возрасте 65 лет и старше и установить факторы, связанные с ее наличием; изучить качество жизни и психологическое состояние пациентов с СП с помощью опросников EQ-5D, SF-36, FACIT-F и HADS, провести языковую и культурную адаптацию и валидацию специфического опросника SarQoI; определить частоту и изучить факторы риска неблагоприятных исходов СП, таких как падения и переломы, оценить вероятный риск смерти по индексу коморбидности Charlson; с помощью компьютерной стабиллометрии выявить особенности нарушения регуляции постурального баланса у пациентов с СП и разработать модель оценки риска падений у людей пожилого и старческого возраста; определить взаимосвязь СП с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и установить факторы формирования дефицита витамина D; оценить влияние витамина D₃ с использованием разных режимов дозирования на функцию скелетных мышц и частоту падений и переломов; разработать скрининговый метод диагностики СП у людей старшего возраста на основе изученных факторов риска и биологических маркеров болезни.

Скринировано 1035 человек, наблюдавшихся амбулаторно. Расчет необходимого числа пациентов в исследовании проведен по статистической формуле с известной генеральной совокупностью $n = 1035$ и мощностью исследования 85%, что позволило на группе 230 человек решить поставленные задачи. Выборка из 230 человек по клинико-лабораторным характеристикам и частоте низкой мышечной силы (68,7% и 64,8% соответственно), как ведущего диагностического критерия СП была репрезентативна объему генеральной совокупности ($p > 0,05$).

В исследование включены 230 человек в возрасте 65 лет и старше в соотношении мужчин и женщин 1:3, медиана возраста которых составила 75 [68; 79] лет, индекса массы тела (ИМТ) – 25,5 [23,7; 30,2] кг/м². Высшее образование имели 51,7% обследованных людей, не курили на момент исследования – 95,2%, одиноко проживали 44,3%, инвалидность имели 76,5%. Представленная выборка людей имела множественную патологию, медиана составила 6 [5; 8] заболеваний, которая контролировалась приемом 6 [3; 10] лекарственных препаратов в сутки.

Результаты исследования показали высокую частоту СП, которая составила 28,7% и увеличивалась с 19,6% в 65–74 года до 52,9% в 85 лет и старше. Факторами риска СП, независимыми от возраста были ИМТ менее 24 кг/м² ($p = 0,0013$), тяжелая коморбидность по индексу Charlson 5 и более баллов ($p = 0,0030$) и лабораторные маркеры, такие как уровень 25 (ОН)D менее 21 нг/мл ($p = 0,0420$), общий белок менее 65 г/л ($p = 0,00032$), СРБ 6 мг/л и более ($p = 0,00020$) и сниженная расчетная СКФ менее 62 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,00001$). Русскоязычная версия специфического опросника SarQoI являлась валидным, надежным и чувствительным инструментом оценки КЖ у пациентов с СП (AUC = 0,876; 95% ДИ: 0,796–0,956; $p < 0,0001$), который показал значительное его снижение по всем доменам, отражающим функцию скелетных мышц. Опросник FACIT-F, предназначенный для выявления усталости обладал хорошей диагностической значимостью в качестве метода оценки наличия СП (AUC = 0,726; 95% ДИ: 0,627–0,826; $p < 0,0001$). СП повышала риск падений в 2,07 (95% ДИ: 1,86–2,30; $p < 0,001$) раза, переломов проксимального отдела бедренной кости в 2,28 (95% ДИ: 1,28–4,05; $p = 0,003$), а также прогнозировала увеличение риска смерти в 8,89 (95% ДИ: 3,95–20,2; $p < 0,001$) раза. С помощью метода компьютерной стабиллометрии выявлены особенности нарушения регуляции постурального баланса у пациентов с СП, обусловленные увеличением амплитуды колебаний тела вперед ($r = -0,231$, $p = 0,018$), скорости перемещения ЦД ($r = -0,256$, $p = 0,0005$), площади стабиллограммы ($r = -0,278$, $p = 0,0036$) и давлением стоп на стабиллоплатформу ($r = 0,283$, $p = 0,002$), а также разработана математическая модель, позволяющая оценить риск падений у людей пожилого и старческого возраста, чувствительность которой составила 81,0%, специфичность – 59,6% и точность – 70,9%. У людей с дефицитом витамина D мышечная сила была слабее (ОШ = 2,613; 95% ДИ: 1,993–3,270; $p = 0,00116$), а физическая работоспособность хуже по результатам SPPB тестов (ОШ = 1,905; 95% ДИ: 1,342–2,710; $p = 0,00034$) и теста «Встань и иди» (ОШ = 1,364; 95% ДИ: 1,003–1,853; $p = 0,047$) по сравнению с лицами, у которых СП не была диагностирована. Коррекция гиповитаминоза D у пациентов с СП на фоне насыщающей дозы колекальциферола позволила через 3 месяца достигнуть адекватные его значения вне зависимости от режима дозирования и через 12 месяцев от начала терапии увеличить мышечную силу в 82,8% случаев ($p < 0,001$), улучшить физическую работоспособность в 69,0% ($p < 0,001$) сократить число падений в 6,8 раз ($p < 0,001$). Скрининговый метод диагностики СП, включающий оценку ИМТ в кг/м², число падений за последние 12 месяцев, уровень усталости в баллах по опроснику FACIT-F и концентрацию С-реактивного белка в сыворотке крови в мг/л, обладал высокой чувствительностью – 91,4%, специфичностью – 88,7% и точностью – 89,9%.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором был проведен анализ литературных данных, посвященных изучению частоты, факторов риска, особенностей в нарушении регуляции постурального баланса и исходов СП, применению нативных форм витамина D₃ в улучшении функции скелетных мышц у людей пожилого и старческого возраста. Была сформулирована цель и определены задачи исследования, разработан дизайн и методология исследования для проведения научной работы. Диссертант осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом, проводил функциональные тесты и инструментальные исследования, такие как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) по программе «Total Body», компьютерная стабилметрия и динамометрия, обрабатывал результаты 9 опросников и шкал, используемых для выполнения научной работы. Автор принимал активное участие в языковой и культурной адаптации и валидации специфического опросника качества жизни SarQoL. Была разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных, которые были собраны, проанализированы, сопоставлены с результатами других авторов, что нашло отражение в разделе обсуждения. Сформулированы выводы и практические рекомендации для последующего клинического использования, внедрения их в практическую деятельность и в образовательный процесс. Доля участия автора в сборе информации составила 100 %, в статистической обработке данных – более 80%, в интерпретации и анализе полученных результатов – 100%. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 90%.

Научная новизна исследования

Впервые в РФ у людей 65 лет и старше определена частота СП в разных возрастных группах и установлены независимые от возраста факторы, связанные с наличием заболевания.

Проведена языковая и культурная адаптация и валидация специфического опросника SarQoL, предназначенного для оценки качества жизни пациентов пожилого возраста с СП с целью его применения в России, который в последствии был зарегистрирован на сайте международной организации Sarcopenia and Quality of Life (URL: <http://www.sarqol.org>).

Впервые применен опросник FACIT-F у пациентов с СП, с помощью которого продемонстрирована высокая частота синдрома усталости у пациентов с СП, что позволило включить его в алгоритм скрининга заболевания у людей старшего возраста.

Впервые у пациентов с СП проведена оценка вероятного риска смерти с помощью индекса коморбидности Charlson и определена тяжелая степень коморбидности.

Впервые на российской выборке людей в возрасте 65 лет и старше установлена связь СП с частотой падений и переломов как неблагоприятных

исходов заболевания и определены независимые от возраста факторы риска падений.

Разработана математическая модель оценки риска падений у людей пожилого и старческого возраста на основе показателей метода компьютерной стабилотрии, впервые выявлены особенности в нарушении регуляции постурального баланса у людей с СП.

Установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и снижением мышечной силы и физической работоспособности, а также увеличением частоты падений и переломов у пациентов с СП, выявлены факторы, связанные с низким уровнем витамина D у людей 65 лет и старше.

Дано научное обоснование необходимости приема колекальциферола у людей с низким его статусом с целью улучшения функции скелетных мышц и снижении частоты падений и переломов.

На основании клинико-лабораторных данных разработан и запатентован скрининговый метод диагностики СП у людей пожилого и старческого возраста, позволяющий с 90 % точностью выявлять заболевание (патент на изобретение № 2666119, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 05 сентября 2018 года).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявлена высокая частота СП в разных возрастных группах и ее исходах, таких как падения и переломы. Установлены данные о факторах риска СП, среди которых значимыми были ИМТ менее 24 кг/м², дефицит витамина D, гипопроteinемия, повышение С-реактивного белка, снижение клубочковой фильтрации, тяжесть коморбидности, что следует учитывать при организации профилактических программ.

Получены данные о том, что опросник FACIT-F позволяет выявить степень выраженности усталости у пациентов с СП как основного проявления заболевания. Индекс коморбидности Charlson может быть использован для оценки степени тяжести сопутствующих заболеваний у пациентов с СП, а также для расчета вероятного риска смерти.

Установлено, что валидированный специфический опросник SarQoL дает возможность оценить ловкость, способность к передвижению и поддержания равновесия, а также наличие слабости в мышцах и усталости у пациентов с СП в возрасте 65 лет и старше.

Получены данные о влиянии приема колекальциферола у людей пожилого и старческого возраста с гиповитаминозом D на улучшение функции скелетных мышц и снижение риска падений, что является обоснованным методом терапии при составлении индивидуальной программы по профилактике падений у людей пожилого и старческого возраста в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста».

Разработанный скрининговый метод диагностики СП на основе изученных клинических факторов и биомаркеров позволит врачам улучшить выявляемость заболевания и проводить мероприятия, направленные на его профилактику.

Оценка риска падений с применением математической модели на основании изменения показателей метода компьютерной стабиллометрии поможет решить одну из задач федерального проекта «Старшее поколение», разработанного в соответствии с Указом президента РФ от 07.05.2018 г № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года», целью которого является создание и реализация программы системной поддержки и повышения КЖ граждан старшего поколения, заключающуюся в разработке и внедрения в практику во всех субъектах РФ комплекса мер, направленных на профилактику падений и переломов.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения частоты, факторов риска, нарушения постурального баланса и исходов СП, эффективности нативных форм витамина D₃ в улучшении функции скелетных мышц у людей пожилого и старческого возраста. Проведена оценка первичной медицинской документации, физикальный осмотр, антропометрия с расчетом ИМТ, динамометрия, выполнены функциональные тесты и опрошены с помощью 9 различных опросников и шкал 1035 людей в возрасте 65 лет и старше вошедших в исследование, из них лабораторное обследование, ДРА и компьютерная стабиллометрия выполнены у 230 человек, принявших участие в одномоментном исследовании. В проспективном когортном исследовании у 202 пациентов проводили коррекцию гиповитаминоза D с использованием разных схем и режимов дозирования витамина D₃ согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015) с последующим измерением уровня витамина D через 3 и 12 месяцев и оценкой функции скелетных мышц через 12 месяцев терапии. Выполнен статистический анализ с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V) с проведением методов логистического регрессионного анализа, робастного регрессионного анализа и построением классификационных деревьев.

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на российских и международных научно-практических конференциях и симпозиумах, в том числе в виде постерных и устных докладов: Международная школа по гериатрии и геронтологии, (Санкт-Петербург, 2014), Международная конференция EVIDAS (Варшава, 2015), Европейский конгресс ревматологов EULAR (Мадрид, 2017; Амстердам, 2018; Мадрид, 2019, Virtual, 2020), Международный семинар по витамину D (Workshop on vitamin D) (Барселона, 2018), Международный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным болезням WCO-IOF-ESCEO (Краков, 2018; Париж, 2019, Virtual, 2020), Международный конгресс Европейского медицинского общества гериатров EuGMS (Краков, 2019, Virtual, 2020), Российский конгресс по остеопорозу и другим

метаболическим заболеваниям скелета (Москва, 2013; Казань, 2016; Ярославль, 2020), Конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2013, 2016, 2017, 2018, 2019, 2021), Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022), Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015), Съезд ревматологов России (Москва, 2017), Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016, 2017), Евразийский конгресс ревматологов (Москва, 2018), Общероссийский Конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета в ревматологии» (Москва, 2019), Конгресс «Герматрическая медицина в XXI веке. Состояние и перспективы» (Санкт-Петербург, 2021 г), VI Всероссийский конгресс по геронтологии и гериатрии с международным участием (2022 г), Научно-практическая геронтологическая конференция «Пушковские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019), Международная научно-практическая конференция «Пожилый больной» (Москва, 2015, 2016), Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2017, 2018, 2019), Всероссийская Школа Ревматологов им. Акад. В.А. Насоновой (Москва, 2018), Научно-практическая конференция Школа неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа (Сестрорецк, 2018), Конференция Российской ассоциации по остеопорозу (Санкт-Петербург, 2019), Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию образования ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, 2021).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистических программ, где подтвердили свою достоверность. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.

Полнота изложения материалов диссертации в публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 63 печатных работ, в том числе 20 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований, из них 12 статей в журналах, входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline; 4 главы в руководствах и рекомендациях, 5 учебных пособий для врачей; получен патент на изобретение № 2666119 зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 03 сентября 2018 года.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс клинических отделений Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской гериатрический медико-социальный центр», федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования научно-исследовательского института "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в научном процессе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования научно-исследовательского института "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Изданы 4 главы в руководствах и рекомендациях: клиническая ревматология 3-е издание, национальное руководство по гериатрии, национальное руководство для врачей по остеопорозу, рекомендации Российской Ассоциации по остеопорозу по профилактике, диагностике и лечению дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом и 5 учебных пособий для врачей: «Профилактика преждевременного старения», «Синдром падений у лиц пожилого возраста», «Старческая астения и саркопения: методы верификации и оценка степени нарушений», «Саркопения в пожилом и старческом возрасте: факторы риска, профилактика», «Методы и способы диагностики саркопении у людей пожилого и старческого возраста».

Заключение:

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г. «О внесении

изменений в Положении о присуждении ученых степеней» предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация Сафоновой Юлии Александровны «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы» рекомендуется на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности по специальности 3.1.27 – ревматология.

Заключение принято на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой". На заседании присутствовали 79 человек, в том числе 33 члена из 41, входящих в состав Ученого совета. Результаты голосования: "за" - 33 человек, "против" - нет, "воздержалось" - нет, протокол № 10 от 26 апреля 2022 г.

Ученый секретарь
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
кандидат медицинских наук



О.А. Никитинская