

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой эндокринологии и гериатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Булгаковой Светланы Викторовны на диссертационную работу Сафоновой Юлии Александровны «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология

Актуальность темы диссертационного исследования

На сегодняшний день саркопения (СП) является распространенным заболеванием скелетных мышц преимущественно людей пожилого и старческого возраста. Однако СП может развиваться следствии нарушения питания, снижения физической активности и прогрессирования хронических заболеваний. Эпидемиологические исследования разных стран мира продемонстрировали, что частота заболевания варьирует от 4,3% до 58% и увеличивается с возрастом, достигая 57,2% в 90 лет и старше. Во многом распространенность заболевания зависит от того, диагностические критерии какой международной группы были использованы в исследованиях, а также методов, применяемых при измерении мышечной силы и массы скелетных мышц. В последние годы были достигнуты успехи в формировании диагностических критериев СП, тем не менее опросник SARC-F, применяемый как первый инструмент в алгоритме диагностики заболевания по данным исследований имеет низкую чувствительность, что заставляет задуматься о разработке других скрининговых методов, позволяющих выделить группу людей, нуждающихся в инструментальном обследовании.

Продолжается изучение факторов, связанных с нарушением состояния скелетных мышц с целью разработки эффективных профилактических

мероприятий, направленных на снижение частоты заболевания, однако в отечественной литературе исследований в этом направлении недостаточно.

Хронические неинфекционные заболевания у людей старшего возраста определяют тяжесть коморбидности, которая влияет на клиническое течение СП, качество жизни, а также ближайшие и отдаленные исходы заболевания, в том числе смертность от разных причин. В литературе представлены исследования, в которых для оценки тяжести коморбидности и качества жизни у пациентов с СП применялись различные опросники и шкалы, смертность изучалась только в ходе длительного наблюдения. В тоже время в РФ этому вопросу вовсе не уделялось внимание. Следует отметить, что валидация международного специфического опросника SarQoL (Sarcopenia Quality of Life) для оценки качества жизни пациентов с СП позволит разработать комплекс мероприятий, направленных на улучшение общего состояния людей старшего возраста.

Прогностически неблагоприятными исходами заболеваний у людей пожилого и старческого возраста являются падения и переломы, которые можно предотвратить, однако их частота у лиц с СП в РФ не изучалась. В тоже время метод компьютерной стабилотрии, позволяющий выявить особенности нарушения постурального баланса, и, следовательно, заподозрить высокий риск падений, применялся у людей с разными хроническими заболеваниями, но не было исследований по его изучению у пациентов с СП.

В настоящее время в литературе представлены противоречивые данные по поводу влияния дефицита витамина D, а также его коррекции с помощью нативных его форм на функцию скелетных мышц, риск падений и переломов.

Таким образом, диссертационная работа Ю.А. Сафоновой, целью которой является разработать алгоритм диагностики СП на основе комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования людей в возрасте 65 лет и старше, определить вклад болезни в развитие неблагоприятных исходов, представляется актуальной темой.

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

Цель научного исследования аргументирована и убедительно обоснована. Задачи четко сформулированы. Результаты исследования дают возможность оценить качество жизни пациентов с СП, выявить людей с высоким риском падений и проводить профилактику заболевания и ее исходов с помощью нативных форм витамина D₃.

Степень обоснованности и достоверности научных положений не вызывает сомнений. На репрезентативной выборке 230 человек генеральной совокупности 1035 участников, включенных в одномоментное исследование, было применено большое количество различных опросников и шкал для оценки качества жизни и коморбидности, неоднократно проводилось измерение мышечной силы, выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, которая наилучшим образом позволяет определить массу скелетных мышц, после чего был проведен расчет ее индекса для подтверждения диагноза СП. Кроме того, проводилась компьютерная стабилметрия для выявления особенностей нарушения постурального баланса у пациентов с СП и формирования математической модели оценки риска падений. В проспективном исследовании на фоне терапии колекальциферолом оценивалась динамика уровня 25(OH)D в сыворотке крови и ее эффективность в улучшении функции скелетных мышц.

Выводы логически следуют из результатов исследования и в полном объеме отвечают на поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные автором, подтверждаются проведенными исследованиями и могут служить руководством для врачей.

Научная новизна и значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций для науки и практики

На основании проведенного Ю.А. Сафоновой комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования на российской выборке людей в возрасте 65 лет и старше была выявлена высокая частота СП (28,7%) и ее исходов, таких как падения (90,9%) и переломы (37,7%). Были определены независимые от возраста факторы, связанные с наличием заболевания и ее исходов, которые легли в основу скринингового метода, позволяющего врачам улучшить диагностику СП и проводить мероприятия, направленные на ее профилактику.

Автор участвовал в международном проекте по проведению транскультурной адаптации и валидации специфического опросника SarQoL (Sarcopenia and Quality of Life), предназначенного для оценки качества жизни пациентов пожилого возраста с СП с целью его использования в России. У пациентов с СП был впервые применен опросник FACIT-F, позволивший установить высокую частоту и степень выраженности синдрома усталости, и его связь с низким качеством жизни.

Впервые установлена тяжелая степень коморбидности у пациентов с СП и проведен расчет вероятного риска смерти с помощью индекса коморбидности Charlson, что необходимо учитывать при ведении пациентов пожилого и старческого возраста.

Впервые выявлены особенности нарушения регуляции постурального баланса у пациентов с СП и разработана математическая модель оценки риска падений на основании показателей стабиллограммы при проведении компьютерной стабиллометрии, которая поможет решить одну из задач федерального проекта «Старшее поколение», заключающуюся в разработке и внедрении в практику во всех субъектах РФ комплекса мер, направленных на профилактику падений и переломов.

Впервые у пациентов с СП выявлена высокая частота дефицита витамина D (72,7%), ассоциированная с нарушением функции скелетных мышц и высоким риском падений. Получены обоснованные данные о необходимости приема людьми пожилого и старческого возраста с гиповитаминозом D колекальциферола, который позволит улучшить функцию скелетных мышц и снизить частоту падений.

Автором разработан алгоритм обследования людей пожилого и старческого возраста для диагностики СП.

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, Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 78». Материалы исследования используются в учебном процесс 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 и учебном процессе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Результаты исследования были доложены в виде докладов на российских и международных научно-практических конференциях и симпозиумах.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Материалы исследования изложены в 65 печатных работах, в том числе в 20 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 12 статей в журналах, входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline. По теме диссертации опубликовано 4 главы в руководствах и рекомендациях, 5 учебных пособий для врачей, получен 1 патент на изобретение No 2666119 зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 05 сентября 2018 года.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 226 страницах печатного текста состоит из введения и 9 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 332 источников (44 отечественных и 288 зарубежных). Работа иллюстрирована 44 таблицами, 22 рисунками и 2 формулами.

В разделе «Введение» представлена актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, а также личное участие автора диссертации в работе.

Первая глава «Обзор литературы» четко структурирована, в ней представлены работы по изучению распространенности СП, которая во многом зависела от выбора авторами исследований диагностических критериев заболевания, представленных разными международными группами. Подробно описаны данные зарубежных исследований о факторах риска СП и ее исходов, которых крайне недостаточно в отечественной литературе. Единичные

исследования по изучению коморбидности не позволяют в полной мере оценить ее тяжесть у пациентов с СП, что требует дополнительных исследований. Автор акцентирует внимание на дискуссионных и нерешенных вопросах, касающихся роли витамина D в снижении функции скелетных мышц и повышении риска падений и переломов, а также эффективности приема колекальциферола в улучшение мышечной силы и физической работоспособности, снижении частоты падений и переломов.

В главе «Материалы и методы исследования» детально охарактеризованы изучаемые группы с подробным описанием их коморбидной патологии и принимаемой лекарственной терапии. Прописано большое количество критериев невключения в исследование, что уменьшает вероятность влияния тяжелых сопутствующих заболеваний и состояний на результаты работы. Подробно изложены применявшиеся индексы и шкалы, а также лабораторные, функциональные и инструментальные методы обследования людей. Для анализа полученных данных использованы корректные современные методы статистические обработки.

С третьей по восьмую главы приведены и проанализированы данные, полученные в ходе диссертационной работы. Показана высокая частота вероятной (64,8%), подтвержденной (28,7%) и тяжелой СП (21,3%). Определены факторы, связанных с наличием заболевания, оценка которых проводилась с помощью однофакторного и разных методов многофакторного анализа, не вызывающих сомнения полученных результатов исследования. Коморбидность людей старшего возраста изучалась с помощью двух опросников, позволивших с помощью индекса Charlson установить тяжелую коморбидность и спрогнозировать высокий риск смерти у пациентов с СП.

Проделана большая работа по языковой и культурной адаптации и валидации международного специфического опросника качества жизни SarQoL и установлено существенное его снижение у людей с СП за счет нарушения функции скелетных мышц, чего нельзя было показать с помощью общих опросников EQ-5D и SF-36.

Изучена частота и факторы риска падений, переломов и гиповитаминоза D у людей в возрасте 65 лет и старше, установлена их связь с низкой мышечной силой и физической работоспособностью. Автором разработана математическая модель оценки риска падений на основе компьютерной стабилотрии, которая позволит улучшить выявляемость людей, нуждающихся в проведении мероприятий, направленных на профилактику данного гериатрического синдрома.

Доказана эффективность приема колекальциферола независимо от режима дозирования людьми с дефицитом и недостаточностью витамина D в улучшении функции скелетных мышц и снижении частоты падений.

На основе клинических факторов и лабораторных маркеров соискателем представлена математическая модель, которая позволит улучшить диагностику СП у людей пожилого и старческого возраста.

В главе «Обсуждении результатов исследования» автор обосновывает и систематизирует наиболее значимые результаты своей диссертационной работы и сравнивает с данными международных исследований, опубликованных за последние годы. В завершении главы представлен алгоритм обследования людей пожилого и старческого возраста для диагностики СП.

Выводы исследования соответствуют цели и поставленным задачам. Практические рекомендации позволят врачам в реальной клинической практике с помощью разработанных математических моделей проводить скрининговую диагностику СП и оценку риска падений, применять нативные формы витамина D₃ для улучшения функции скелетных мышц и снижения частоты падений.

Автореферат достаточно полно отражает содержание и суть исследования. Работа написана хорошим литературным языком, ей присуща целостность и логическое единство. Качество изложенного материала высокое.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако к диссертанту имеются следующие вопросы:

1. В чем преимущество метода оценки риска падений с помощью компьютерной стабилотрии по сравнению с алгоритмом скрининга, включающего опросник и тест «Встань и иди» в соответствии с клиническими рекомендациями?

2. Почему с помощью опросника CIRS-G не было выявлено различий в тяжести коморбидности у пациентов с саркопенией и без саркопении?

3. Существуют ли препараты, способствующие не только улучшению функции скелетных мышц, но и увеличению мышечной массы, как важного диагностического критерия саркопении?

Заключение

Диссертационная работа Сафоновой Юлии Александровны на тему «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук Зоткина Евгения Германовича, представленная на соискание степени доктора медицинских наук, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой на актуальную тему. Диссертация содержит научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и содержит решение новой научной задачи – разработки алгоритма диагностики саркопении и определение ее вклада в развитие неблагоприятных исходов.

По актуальности темы исследования, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости работа Сафоновой Юлии Александровны соответствует требованиям пункта 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

