

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры и клиники госпитальной терапии имени профессора В.Н. Сиротинина федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора, Гордиенко Александра Волеславовича на диссертационную работу Сафоновой Юлии Александровны «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27. – Ревматология

### Актуальность выполненной работы

Саркопения (СП) – это прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, чаще развивающееся у людей пожилого и старческого возраста. Частота заболевания в странах Европы составляет 21,8–46,5%. Высокая распространенность саркопении обращает на себя внимание исследователей в изучении факторов, способствующих ее развитию с целью последующей разработки мероприятий, направленных на профилактику заболевания. Работ, проведенных в РФ по данному вопросу крайне мало. В тоже время наличие диагностических критериев заболевания разных международных групп ставит врачей перед выбором, каких именно придерживаться. Этот факт делает чрезвычайно актуальным исследование, выполненное Ю.А. Сафоновой, основанное на разработке алгоритма диагностики саркопении, который поможет врачам в реальной клинической практике решить трудности при выявлении заболевания.

Высокая частота падений и переломов у людей старшего возраста, хорошо продемонстрирована в зарубежной и отечественной литературе. И, если вклад остеопороза в развитие этих состояний достаточно описан в зарубежных и отечественных публикациях, то мало известно в РФ о роли саркопении в этом процессе.

Существуют инструменты для оценки риска падений, однако метод компьютерной стабиллометрии, который применялся у соискателя в работе, позволит не только выявить людей с высоким риском падений, но и определить нарушения регуляции постурального баланса у пациентов с саркопенией.

Качество жизни во многом определяет прогноз заболевания, поэтому адаптация и валидация специфического опросника SarQoL, предназначенного для оценки состояния здоровья пациентов с саркопенией является важным этапом работы.

В литературе на сегодняшний день остается нерешенным вопрос о роли гиповитаминоза D, частота которого наблюдается в 36–80% случаев у людей пожилого и старческого возраста, в снижении функции скелетных мышц и повышении частоты падений и переломов, об эффективности приема колекальциферола у пациентов с саркопенией.

Таким образом, изучение клинико-лабораторных и инструментальных факторов риска, качества жизни людей с саркопенией, взаимосвязи дефицита витамина D с нарушением функции скелетных мышц, частотой падений и переломов, а также эффективности нативных форм витамина D<sub>3</sub> при этих состояниях определяют актуальность диссертационной работы Ю.А. Сафоновой.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Научная новизна исследования и полученных результатов диссертационной работы Ю.А. Сафоновой состоит в скрупулезном анализе клинических факторов и биомаркеров саркопении, на основании которых разработан запатентованный автором скрининговый метод диагностики заболевания. В исследовании впервые в РФ установлена высокая частота саркопении у людей способных к самообслуживанию и ведению хозяйства в разных возрастных группах.

Продемонстрировано низкое качество жизни пациентов с саркопенией, которое было определено с помощью специфического опросника SarQoI после проведения автором его языковой и культурной адаптации и валидации.

Впервые для оценки усталости у пациентов с саркопенией был применен опросник FACIT-F, с помощью которого показана высокая частота этого синдрома как одного из немногих проявлений заболевания у людей старшего возраста.

На российской выборке людей пожилого и старческого возраста впервые установлены неблагоприятные исходы саркопении, а именно выявлена ассоциация падений и переломов с заболеванием, а также определена высокая вероятность риска смерти на основании индекса коморбидности Charlson.

Впервые выявлены особенности нарушения регуляции постурального баланса у пациентов с саркопенией.

Показано влияние низкого уровня 25(OH)D в сыворотке крови и терапии нативными формами витамина D<sub>3</sub> на мышечную силу и физическую работоспособность, а также частоту падений и переломов.

Разработаны две математически модели: диагностики саркопении, позволяющей с высокой точностью выявлять заболевание и оценки риска падений у людей пожилого и старческого возраста.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов**

Теоретическая значимость диссертационной работы Ю.А. Сафоновой состоит в установлении высокой частоты саркопении. Выявлены факторы риска саркопении, такие как ИМТ менее 24 кг/м<sup>2</sup>, дефицит витамина D, гипопроteinемия, повышение уровня С-реактивного белка, снижение скорости клубочковой фильтрации и тяжесть коморбидности. Автором проведена работа по языковой и культурной адаптации и валидации международного

специфического опросника SarQoI, расчету вероятного риска смерти с помощью индекса коморбидности Charlson.

Практическая значимость работы заключается в разработке скринингового метода диагностики саркопении на основе изученных факторов риска, который позволяет врачам улучшить выявляемость заболевания.

Основным проявлением саркопении является усталость, степень выраженности которой можно оценить с помощью опросника FACIT-F.

Чрезвычайно важной задачей является выявление людей старшего возраста с высоким риском падений. Она может быть решена с применением математической модели на основании показателей стабиллограммы при проведении компьютерной стабиллометрии.

В диссертационной работе показана эффективность колекальциферола в улучшении функции скелетных мышц и снижении риска падений и переломов у людей с низким статусом витамина D, что необходимо учитывать при составлении персонализированной программы реабилитации пациентов с саркопенией.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достаточный и репрезентативный объем выборки людей, применение современных методов обследования, соответствующих поставленной цели и задачам, адекватные методы статистического анализа с использованием лицензионного пакета программы определяют высокую степень достоверности полученных результатов.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций Ю.А. Сафоновой базируется на достаточном количестве материала, состоящем из 1035 обследованных лиц пожилого и старческого возраста, вошедших в исследование, из которых сформирована репрезентативная выборка в 230 человек. Для реализации поставленных задач

были применены два типа исследования: одномоментное (cross-sectional) и проспективное.

В работе использованы различные общепринятые в мировой практике опросники и шкалы.

Всем пациентам проведен клинический и биохимический анализ крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, а также определен уровень С-реактивного белка и 25-гидроксивитамина D.

Инструментальное обследование заключалось в измерении мышечной массы на аппарате двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по программе «Total Body» и проведении компьютерной стабилومتрии для выявления особенностей нарушения постурального баланса у пациентов с саркопенией.

Материалы диссертационной работы были представлены научной общественности на более чем тридцати российских и международных конференциях в течение 2013–2021 гг. По основным положениям, выносимым на защиту, результатам и выводам диссертационной работы опубликовано 65 печатных работ: 20 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 12 статей в журналах, индексируемых в базах данных Scopus/Web of Science. Получен патент на изобретение № 2666119 от 05.09.2018. В руководствах и рекомендациях для врачей по теме диссертации опубликовано 4 главы, а также напечатано 5 учебных пособий.

### **Оценка структуры и содержания диссертационной работы**

Диссертация Сафоновой Ю.А. написана на 226 страницах, четко структурирована и дополнена достаточным количеством рисунков и таблиц, которые облегчают восприятие работы.

Во введении аргументирована актуальность темы исследования, представлена степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи,

показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, определены основные положения, выносимые на защиту. Методы исследования информативны и соответствуют методологическим направлениям исследования. Приведены личный вклад автора и сведения об апробации работы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком. Он насчитывает 48% источников, опубликованных за последние 5 лет, содержащих информацию, связанную с темой исследования, что свидетельствует о глубоком анализе автором имеющейся современной литературы. Соискатель выделяет спорные и нерешенные вопросы, касающиеся взаимосвязи между низким уровнем витамина D, функцией скелетных мышц и риском падений и переломов, а также эффективности терапии колекальциферолом в увеличении мышечной силы и улучшении физической работоспособности, снижении частоты падений и переломов. Крайне мало исследований представлено в зарубежной и тем более в отечественной литературе по вопросам оценки усталости и коморбидности с помощью надежных опросников, а также выявлению нарушений регуляции постурального баланса у пациентов с саркопенией. Недостаточный объем данных по этим вопросам свидетельствует об актуальности диссертационной работы.

Во второй главе представлены критерии включения/невключения и дизайн исследования, поэтапно описан протокол исследования. Достаточно подробно и структурно охарактеризованы группы пациентов, участвовавших в исследовании. Развернуто описаны схемы и дозы лечения нативными формами витамина D<sub>3</sub>, применяемые в работе. При обработке результатов исследования использовалась лицензионная статистическая программа Statistica for Windows.

С третьей по восьмую главы представлены результаты собственных исследований. Третья глава посвящена изучению частоты саркопении, которая закономерно увеличивалась с возрастом, но не различалась среди

мужчин и женщин. Проведена оценка факторов риска саркопении с использованием как традиционных, так и редких методов многофакторного анализа, что говорит о грамотном подходе к решению поставленной задачи.

Четвертая глава направлена на проверку психометрических свойств международного специфического опросника SarQoL, которая показала высокое методологическое качество работы. Благодаря этому опросник был зарегистрирован на сайте международной организации Sarcopenia and Quality и результаты его валидации процитированы в зарубежных статьях. Кроме того, изучено психологическое состояние людей в возрасте 65 лет и старше, которое не различалось у пациентов с саркопенией и без нее.

В пятой главе выявлена высокая частота падений и переломов, ассоциированных с низкой функцией скелетных мышц. Эти состояния случались у пациентов с саркопенией чаще по сравнению с теми, у кого заболевание не было диагностировано, что следует учитывать при разработке персонализированной программы по их профилактике у людей пожилого и старческого возраста.

Шестая глава посвящена изучению стабилметрического исследования у людей в зависимости от возраста и пола, с разным индексом массы тела, уровнем физической активности и функцией скелетных мышц. Проведенный анализ позволил разработать математическую модель оценки риска падений у людей пожилого и старческого возраста.

В седьмой главе автором установлена связь дефицита витамина D с низкой функцией скелетных мышц и высоким риском падений и переломов. Также показано, что ежедневный или еженедельный прием нативных форм витамина D<sub>3</sub> при его дефиците или недостаточности в дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов, способствовал увеличению мышечной силы, улучшению физической работоспособности и снижению частоты падений и переломов. Таким образом, соискатель научно обосновал необходимость приема колекальциферола людям с низкой функцией скелетных мышц и высоким риском падений и переломов.

В последней главе собственных исследований при применении логистического регрессионного анализа на основе изученных факторов риска и биологических маркеров саркопении была разработана математическая модель, которая с 90%-й точностью позволяет диагностировать заболевание у людей пожилого и старческого возраста.

Глава «Обсуждение результатов исследования» представляет собой глубокий анализ полученных автором результатов работы и сопоставлением их с данными, опубликованными в зарубежной и отечественной литературе, создавая целостность картины диссертации. В завершении автор демонстрирует предложенный им алгоритм обследования людей пожилого и старческого возраста для диагностики саркопении, который позволит в перспективе улучшить тактику ведения пациентов с выявленным заболеванием.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам исследования.

Практические рекомендации, выдвинутые автором, соответствуют результатам, полученных в ходе исследования и позволяют врачам проводить диагностику, лечение и профилактику саркопении и ее исходов в реальной клинической практике.

Автореферата достаточно полно отражает содержание и суть исследования.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет, имеют место опечатки и орфографические и стилистические ошибки, не снижающие положительной оценки работы. В порядке обсуждения хотелось бы узнать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. В вашем исследовании не было выявлено связи саркопении с низкой физической активностью. Однако в литературе представлено большое количество работ, доказывающих влияние гиподинамии на



риск развития саркопении. Как Вы обоснуете полученные вами результаты?

2. В вашем исследовании получены данные об увеличении мышечной силы и улучшении физической работоспособности у пациентов с саркопенией после 12 месяцев терапии нативными формами витамина D. Как вы объясните полученные результаты, ввиду того что весь международный клинический и научный опыт говорит, что лица в возрасте старше 65 лет не излечиваются от саркопении?
3. На сегодняшний день существуют рекомендации разных международных рабочих групп по диагностике саркопении. Почему для своей работы Вы выбрали диагностические критерии Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Сафоновой Юлии Александровны на тему «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы», является полноценной, законченной научно-квалификационной работой. В диссертации содержится решение актуальной проблемы современной ревматологии – комплексного обследования людей пожилого и старческого возраста по разработанному алгоритму с целью диагностики саркопении и профилактики развития неблагоприятных ее исходов.

Работа имеет важное теоретическое и практическое значение, по своему объему и методическому уровню соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №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 в части требований,

предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ему искомой степени по специальности 3.1.27. – Ревматология.

### **Официальный оппонент**

Профессор кафедры и клиники госпитальной терапии  
имени профессора В.Н. Сиротинина  
федерального государственного бюджетного  
военного образовательного учреждения высшего образования  
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор  
(шифр специальности:  
14.01.04. – Внутренние болезни)

Гордиенко Александр Волеславович

11.01.2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.В. Гордиенко заверяю  
Начальник отдела кадров  
майор



П.В. Миличенко

Адрес: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова), 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, дом 6, литера Ж  
Телефон: +7(812) 292-34-67  
Адрес электронной почты: [vmeda-na@mil.ru](mailto:vmeda-na@mil.ru)  
Сайт: <https://www.vmeda.org>