

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, Головановой Елены Дмитриевны 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 темы выполненной работы

Саркопения (СП) представляет собой генерализованное заболевание скелетных мышц, развитие которого обусловлено как возрастными изменениями, происходящими в мышечной ткани, так и в следствии нарушения питания, снижения физической активности и прогрессирования хронических заболеваний. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенность заболевания несмотря на достигнутые успехи в разработке диагностических критериев саркопении, которая зависит от методов, используемых при измерении мышечной силы и массы скелетных мышц. В тоже время опросник SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls), применяемый как первый инструмент в алгоритме диагностики саркопении, показал свою низкую чувствительность, поэтому необходима разработка других скрининговых методов выявления заболевания.

В основе саркопении лежат различные механизмы старения организма, происходящие на молекулярном, клеточном или органном уровнях, влияющие друг на друга и на гомеостаз мышц. Проводятся работы по

выделению биомаркеров, связанных с наличием саркопении, тем не менее 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 качество жизни людей старшего возраста. Для оценки качества жизни людей с саркопенией был разработан международный специфический опросник SarQoL (Sarcopenia Quality of Life) и дальнейшее его использование на российской популяции возможно после проведения языковой и культурной адаптации и валидации.

В настоящее время саркопения относится к независимым факторам риска развития неблагоприятных исходов, таких как падения и переломы, которые можно предотвратить. Одним из способов профилактики падений является выявление людей с высоким их риском на основании опросника и функционального теста «Встань и иди» согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», которые могут быть дополнены проведением компьютерной стабилотрии, позволяющей выявить нарушения постурального баланса. Другим методом профилактики падений и переломов может быть медикаментозная терапия с применением нативных форм витамина D₃, однако в литературе представлены противоречивые данные по поводу их влияния на улучшение функции скелетных мышц и снижение риска падений и переломов у людей старшего возраста.

Диссертационная работа Ю.А. Сафоновой, посвященная изучению качества жизни, факторов, связанных с наличием саркопении и ее исходов, а также разработке алгоритма диагностики заболевания является несомненно актуальной, представляющей научный интерес и практическую направленность.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, высока и не вызывает сомнений. Автором проанализирован достаточный объем материала, использованы современные клинико-лабораторные, функциональные и инструментальные методы исследования. Задачи, обусловленные целью работы, поставлены корректно, в полной мере раскрыты в выводах диссертации. Уровень проведенного статистического анализа с использованием комплекса современных статистических методов свидетельствует о высоком уровне доверия к сформулированным выводам.

Достоверность научных положений, выносимых на защиту, обусловлена достаточным объемом репрезентативной выборки 230 человек из 1035 людей, включенных в исследование. Автором были четко сформулированы критерии включения и невключения в исследование. Для реализации поставленных задач были использованы одномоментное и проспективное исследования. Коморбидность, физическая активность, качество жизни, а также психоэмоциональное состояние оценивались с использованием валидированных опросников и шкал. Лабораторное обследование, помимо общепринятых показателей, включало определение 25(OH)D, С-реактивного белка в сыворотке крови. Инструментальное обследование для диагностики саркопении проводилось на аппарате двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, который принят в качестве «золотого стандарта», а также для выявления особенностей нарушения постурального баланса применялся метод компьютерной стабиллометрии.

По материалам диссертационной работы опубликовано 65 научных работ, из них 20 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования

Российской Федерации. В их числе 12 статей в журналах, входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline. Получен 1 патент на изобретение № 2666119 от 05.09.2018. По теме диссертации опубликовано в руководствах и рекомендациях для врачей 4 главы, выпущено 5 учебных пособий.

Основные результаты диссертации представлены в виде докладов на российских и международных научно-практических конференциях.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Ю.А. Сафоновой впервые в РФ на основе комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования людей в возрасте 65 лет и старше определена высокая частота саркопении и установлены независимые от возраста факторы, связанные с наличием заболевания, а также определены пороговые значения для них.

Впервые всесторонне изучено качество жизни людей с саркопенией с использованием как общих, так и валидированного автором специфического опросника SarQoL. Установлена связь между качеством жизни и синдромом усталости, который впервые у пациентов с саркопенией определяли с помощью опросника FACIT-F.

Впервые у пациентов с саркопенией выявлены особенности нарушения регуляции постурального баланса, установлена связь заболевания с частотой падений и переломов и разработана математическая модель оценки риска падений на основе показателей компьютерной стабилотрии.

Впервые выполнен расчет вероятного риска смерти с помощью индекса коморбидности Charlson.

Установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D, слабой мышечной силой и низкой физической работоспособностью, а также частотой падений и переломов у пациентов с саркопенией и обоснована

необходимость приема колекальциферола для улучшения функции скелетных мышц и снижения частоты падений и переломов.

На основании клинико-лабораторных данных разработан и запатентован скрининговый метод диагностики саркопении у людей пожилого и старческого возраста, позволяющий с 91,4% чувствительностью, 88,7% специфичностью и 89,9% точностью выявлять заболевание.

Значение для науки и практической деятельности

Данные диссертационной работы Ю.А. Сафоновой имеют научную и практическую ценность. Показана высокая частота саркопении и ее исходов в разных возрастных группах, что необходимо учитывать при организации профилактических программ. Получены данные о том, что у пациентов с саркопенией усталость как основное проявление заболевания и ее степень выраженности можно оценить с помощью опросника FACIT-F, качество жизни – с помощью валидированного специфического опросника SarQol, а коморбидность – на основании индекса Charlson.

Установлено, что метод компьютерной стабилometрии является хорошим дополнением к существующим инструментам для оценки риска падений, позволяющий объективно оценить наличие этого риска.

Крайне важно то, что автором доказано влияние терапии колекальциферолом у людей пожилого и старческого возраста с гиповитаминозом D на улучшение функции скелетных мышц и снижение риска падений и переломов, что дает возможность обосновано утверждать об эффективности витамина D₃ у пациентов с саркопенией.

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

Апробация и внедрение полученных результатов, рекомендации по их использованию

Полученные результаты 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».

Основные положения диссертационной работы используются в материалах лекций, семинаров при обучении ординаторов и аспирантов, а также слушателей, проходящих подготовку по программам дополнительного профессионального образования по специальности ревматология, терапия и гериатрия.

В общей врачебной практике для выявления саркопении у лиц пожилого и старческого возраста целесообразно применять скрининговый метод диагностики заболевания.

С целью создания программы по профилактике падений у людей в возрасте 65 лет и старше рекомендуется проводить оценку этого риска с помощью метода компьютерной стабилотрии по математической формуле.

Людям старшего возраста с установленным гиповитаминозом D рекомендуется применять насыщающие дозы колекальциферола с последующим переходом на поддерживающую дозу с целью улучшения функции скелетных мышц и снижения частоты падений и переломов.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация Сафоновой Ю.А. является законченным научно-квалификационным трудом и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации представлен на 226 страницах. Литературные источники, указанные в работе в достаточном количестве, их 332, являются современными и соответствуют как теме, так и направлению исследования. Диссертация иллюстрирована 44 таблицами, 22 рисунками и 2 формулами.

Во введении отражена актуальность выбранной темы и оценена изученность рассматриваемой проблемы. Цель исследования сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели. Раскрыта научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Указаны сведения об апробации и личный вклад автора.

Первая глава «Обзор литературы» содержит информацию о многообразии биомаркеров, наличии диагностических критериев саркопении, представленных разными международными группами, что повлияло на вариабельность распространенности заболевания в разных странах мира. Автором представлены противоречивые данные, касающиеся роли витамина D в снижении функции скелетных мышц и повышении риска падений и переломов, а также эффективности проводимой терапии нативными формами витамина D₃, направленной на улучшение мышечной силы и физической работоспособности, снижении частоты падений и переломов. Недостаточный объем данных по частоте, факторах риска и исходах саркопении в РФ делает работу автора актуальной.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн и краткий протокол исследования, критерии включения и

невключения. Следует отметить, что материал охарактеризован достаточно подробно и структурно. Поэтапно описаны все методы исследования. Обращает на себя внимание применение автором большого количества опросников и шкал, применение которых является чрезвычайно трудной задачей при работе с людьми пожилого и старческого возраста. Для статистической обработки результатов использовались современные и надежные методы статистики.

В третьей главе представлены данные о высокой частоте саркопении (28,7%), увеличивающейся с возрастом. Установлены факторы, связанных с наличием заболевания, такие как ИМТ менее 24 кг/м², тяжелая коморбидность по индексу Charlson, дефицит витамина D, гипопропротеинемия, высокие концентрации СРБ в сыворотке крови и умеренно сниженная расчетная СКФ. Важно отметить, что для анализа факторов риска саркопении использовались три разных метода многофакторного анализа, что позволило получить объективные результаты исследования.

В четвертой главе подробно оценивалось качество жизни с применением различных опросников, с помощью которых не удалось выявить существенных различий в состоянии здоровья пациентов с саркопенией. Автором проведена большая работа по языковой и культурной адаптации и проверке психометрических свойств специфического опросника SarQoL, который позволил установить снижение качества жизни пациентов с саркопенией по сравнению с людьми, у которых заболевание не было диагностировано.

В пятой главе изучена частота и факторы риска падений и переломов как основных неблагоприятных исходов саркопении. Автором продемонстрировано, что наличие саркопении увеличивало риск падений в 2,07 раза, при тяжелой СП в 3,02 раза, а риск переломов проксимального отдела бедра в 2,28 раза, что показывает необходимость выявления пациентов с саркопенией в реальной клинической практике.

В шестой главе проведен анализ стабилограмм у людей пожилого и старческого возраста, установлены особенности нарушения постурального баланса у пациентов с саркопенией, повышающие вероятность падений, что не вызывает сомнений в необходимости применения этого метода.

В седьмой главе определена частота и факторы риска дефицита витамина D у людей пожилого и старческого возраста и его взаимосвязь с низкой функцией скелетных мышц. Автор продемонстрировал эффективность терапии колекальциферолом в улучшении функционального состояния мышц и снижении частоты падений и переломов, что вне всяких сомнений дает возможность назначать препараты людям пожилого и старческого возраста.

В восьмой главе на основе клинических факторов и лабораторных маркеров саркопении разработана математическая модель, которая дает возможность с высокой вероятностью диагностировать заболевание у людей пожилого и старческого возраста в реальной клинической практике.

В обсуждении комплексно проанализированы и обобщены собственные результаты и сопоставлены с данными литературы.

Диссертация завершается 8 выводами и 3 практическими рекомендациями. Выводы сформулированы логично, обоснованы, соответствуют цели, задачам и положениям, выносимым на защиту, что подтверждает завершенность научной работы. Практические рекомендации позволяют выявлять людей пожилого и старческого возраста с высокой вероятностью саркопении, оценивать риск падений и применять колекальциферол для улучшения функции скелетных мышц и снижения частоты падений и переломов.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Диссертационная работа Ю.А. Сафоновой является частью научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Вопросы и замечания к работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Однако, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Как Вы объясняете отсутствие различий о медиане коморбидности между пациентами с саркопенией и без нее по кумулятивной гериатрической шкале (CIRS-G), и наличие достоверных различий, полученных у этих же групп пациентов с использованием шкалы Charlson?
2. С чем может быть связана достаточно высокая частота распространенности ожирения и, в частности, какой степени у пациентов без саркопении?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Сафоновой Юлии Александровны на тему «Саркопения: факторы риска, диагностика, качество жизни и исходы», представленная к защите на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.27 – Ревматология, является полноценной, законченной научно-квалификационной работой. В ней предложено решение важной, актуальной научной и практической проблемы ревматологии, связанной с разработкой алгоритма диагностики саркопении, позволяющего снизить вероятность развития неблагоприятных исходов, внедрение которого вносит значительный вклад в реальную клиническую практику.

По актуальности темы исследования, новизне полученных результатов, научной и практической значимости, методическому уровню, объему материала, диссертация 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.27 – Ревматология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

17.01.2023 г

Голованова Елена Дмитриевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.Д. Головановой заверяю
Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
к.м.н., доцент



В.С. Петров

Адрес: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019, Российская Федерация, г. Смоленск, ул. Крупской, 28
Телефон: +7 (4812) 55-02-75
Адрес электронной почты: adm@smolgmu.ru
Сайт: <http://smolgmu.ru>