

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кароли Нины Анатольевны, на диссертацию Беззубцевой Екатерины Николаевны на тему: «Клинико-генетические особенности костного метаболизма у больных хронической обструктивной болезнью легких с метаболическим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является социально значимым заболеванием и представляет серьезную угрозу общественному здоровью. По данным Российского респираторного общества, в РФ страдают ХОБЛ свыше 11 миллионов человек. Согласно Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD), к наиболее частым и значимым коморбидным состояниям при ХОБЛ относят остеопороз (ОП) и сердечно-сосудистые заболевания (GOLD, 2024), которые могут влиять на течение основного заболевания и прогноз пациентов с ХОБЛ. Несвоевременная диагностика и лечение ОП приводит к развитию переломов, ухудшающих состояние пациентов. Остеопоротические переломы приводят к значимому снижению средней продолжительности жизни пациентов с ХОБЛ, увеличению частоты и длительности госпитализаций больных.

В последние годы большое внимание ученых уделяется сочетанию ХОБЛ и МС. МС диагностирован по различным данным у 21-65% больных ХОБЛ, а развивающееся при МС нарушение углеводного обмена, такое как сахарный диабет 2 типа выявлено у 10 – 37% больных ХОБЛ.

Состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) отягощает коморбидность ХОБЛ и метаболического синдрома (МС), имеющих общую патогенетическую основу в виде персистирующего системного воспаления.

Следует отметить, что МПКТ находится в зависимости не только от средовых, но и генетических факторов, которые предопределяют ее структуру, оказывая прямое влияние на остеогенез, причем, особая роль принадлежит полиморфизмам различных генов, реализация эффекта которых наступает в определенных условиях.

Поэтому своевременная диагностика нарушений МПКТ является актуальной задачей современной медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная диссертационная работа содержит в себе необходимый объем первичных данных, а также достаточную выборку участников исследования. Использованные современные методы обследования, статистического анализа и обработки данных изложены достаточно подробно, что дает возможность получить целостное представление об изучаемых явлениях. Грамотная трактовка результатов исследования позволила сформулировать выводы, полностью соответствующие поставленным задачам.

Практические рекомендации, основанные на полученных результатах исследования и выводах, применимы для реализации в клинической практике и позволяют повысить частоту выявления изменений МПКТ у коморбидных пациентов с ХОБЛ и МС.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов работы Беззубцевой Е.Н. подтверждена достаточным объемом выполненного исследования, использованными современными лабораторными и инструментальными методами диагностики и способами статистической обработки материала, полученного в ходе исследования.

Автором диссертационной работы установлено, что частота встречаемости полиморфизма гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu) в виде гомози-

готной мутации (Leu/Leu) у пациентов коморбидных по ХОБЛ и МС достигает 75,6%. Установлено, что распространенность патологических сочетаний аллелей (Pro/Leu, Leu/Leu) у коморбидных пациентов в 7,6 раза выше в сравнении с практическими здоровыми лицами.

Методом дискриминантного анализа выявлено, что ряд показателей- паратиреоидный гормон, резистин, глюкоза, липопротеины низкой плотности- в совокупности с мутацией гена рецептора кальцитонина у коморбидных больных оказывают влияние на МПКТ.

Создан и апробирован в условиях реальной клинической практики алгоритм прогноза величины МПКТ у пациентов с ХОБЛ и МС, позволяющий дать предварительную оценку состоянию костной ткани до применения инструментальных методов ее исследования.

Практическая значимость полученных результатов

Поражение костной ткани у пациентов с ХОБЛ и с ХОБЛ и МС в виде остеопении или остеопороза на фоне генетического полиморфизма является системным процессом и распространяется на весь опорно-двигательный аппарат человека в целом. Переломы тел позвонков приводят к ограничению подвижности в пораженном отделе, формированию кифосколиотической деформации грудной клетки, формированию хронического болевого синдрома, а переломы нижних конечностей – к нарушению функции опоры и ходьбы. Все перечисленное выше нарушает мобильность пациента, выполнение социальных функций и функций самообслуживания, в некоторых случаях приводит к госпитализации в стационар, выполнению оперативных вмешательств, приему дорогостоящих лекарственных средств, пребыванию на больничном листе по причине временной нетрудоспособности или же сохранению стойкой нетрудоспособности. Поэтому ранняя оценка состояния МПКТ у коморбидных пациентов имеет большую практическую значимость для здравоохранения и больного в целом. Следовательно, с целью раннего выявления изменений МПКТ у больных ХОБЛ необходимо учитывать наличие коморбидной патологии в виде МС, утяжеляющего течение ХОБЛ, выраженность системного воспаления, способствующих снижению МПКТ, а также

определять полиморфизм гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu) для раннего проведения лечебно-диагностических мероприятий.

Оценка содержания диссертации

Диссертация, представленная в общепринятом стиле, изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, который содержит 296 источников, в том числе 72 отечественных и 224 зарубежных. Работа проиллюстрирована 17 таблицами и 10 рисунками.

Обзор литературы содержит данные о эпидемиологии, этиологии, патогенезе ХОБЛ и МС, а также маркерах системного воспаления, метаболизма костной ткани и генетических аспектах остеопороза.

В главе «Материалы и методы» четко обозначены критерии включения и не-включения в исследование, использованные лабораторные, инструментальные методы исследования, подробно изложена математическая и статистическая обработка данных.

В главе 3 представлена сравнительная оценка метаболических, воспалительных, иммунологических, биохимических, клинических, генетических параметров в исследуемых группах с использованием методов статистического анализа.

Заключение представлено в виде реферативного изложения основных моментов диссертационной работы, где сопоставлены полученные результаты с данными отечественных и зарубежных работ.

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ в изданиях регионального и центрального уровня, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации, 9 - в журналах, индексируемых базой РИНЦ, 1 свидетельство о регистрации базы данных RU 2022622394 от 04.10.22 г. Основные положения диссертационной работы доложены на международных и всероссийских конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует требованиям оформления и полностью отражает основные положения диссертации, обоснование актуальности исследования, научной новизны и практической значимости. В нем содержатся основные результаты, положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Однако, хотелось бы отметить значимое количество технических ошибок при оформлении автореферата и диссертации.

Вопросы и замечания

1. Получали ли пациенты с ХОБЛ ингаляционные стероиды в качестве базисной терапии? Если да, то как Вы учитывали этот факт (включая длительность терапии, дозы) в своей работе?

2. С Вашей точки зрения, что в наибольшей степени влияет на развитие остеопороза: ХОБЛ (какие ее параметры) или метаболический синдром?

3. Какие сопутствующие заболевания (включая патологию сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, дислипидемию) были у Ваших пациентов? Какую терапию по этому поводу получали больные?

Заключение

Диссертационная работа Беззубцевой Екатерины Николаевны на тему «Клинико-генетические особенности костного метаболизма у больных хронической обструктивной болезнью легких с метаболическим синдромом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Л.В. Васильевой, представленная на соискание ученой степени кандидат медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача раннего прогнозирования нарушения минеральной плотности костной ткани у больных ХОБЛ с метаболическим синдромом.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Беззубцевой Е.Н. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.24 № 62) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Профессор кафедры госпитальной терапии
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

3.1.18 - Внутренние болезни



Кароли Нина Анатольевна

Подпись д.м.н., профессора Кароли Н.А. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России,
доктор медицинских наук



Липатова Татьяна Евгеньевна

«24» ноября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России) Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. Телефон: +7 (8452) 27-33-70 E-mail: meduniv@sgmu.ru