

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Немсадзе Илоны Гурамовны на тему «Оптимизация схем лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом с учетом гормонального и иммунного статуса», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология; 14.01.01 - акушерство и гинекология

АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗБРАННОЙ ТЕМЫ

Тема диссертации, избранная диссертантом, является актуальной. Актуальность остеопороза обусловлена чрезвычайно высокой социально-экономической и медицинской значимостью заболевания и необходимостью совершенствования методов его лечения.

Постменопаузальный остеопороз является наиболее распространенной и ведущей патологией костно-мышечной системы у женщин. Важной особенностью заболевания является длительное течение без существенных клинических проявлений. Поэтому постменопаузальный остеопороз часто и по праву называют «безмолвным» заболеванием. При этом делается акцент на том, что клиническая манифестация заболевания скелета у женщин зачастую связана с уже произошедшим переломом.

В отношении остеопороза часто и справедливо используют также термин «безмолвный убийца». И это основано на том, что переломы, обусловленные остеопорозом, часто становятся причиной летальных исходов у женщин в течение первого года после травмы.

Согласно данным ВОЗ остеопороз, как причина инвалидности и смертности занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям, онкологической патологии и сахарному диабету. Это обусловлено тяжестью исхода остеопороза - возникновением нетравматических переломов позвоночника и трубчатых костей. Они приводят к тяжелым последствиям - хроническим болям, инвалидности, снижению качества жизни, повышению смертности, особенно при переломах бедра, значительным финансовым затратам.

Из различных форм заболевания наиболее актуальным является постменопаузальный остеопороз. Распространенность остеопороза в России у женщин старше 50 лет составляет 33,8%, в США - 29,9%, в Китае - 25,4%, в Корее - 44,35%.

По данным Российской ассоциации по остеопорозу риск перелома для женщины в возрасте от 50 лет и старше превышает вероятный суммарный риск развития рака молочной железы, матки и яичников.

Ежеминутно в России происходит 17 остеопоротических переломов конечностей, а каждые 5 минут регистрируется перелом шейки бедра. Ежегодно у российских женщин случается 2 млн. компрессионных переломов тел позвонков.

Затраты на лечение больного с остеопоротическим переломом в России в среднем составляют 61150 рублей. Причем, медицинская помощь пациентам с переломом проксимального отдела бедренной кости наиболее дорогая и обходится в сумму 101243 руб. В целом, финансовые затраты на лечение остеопороза составляют в России около 300 млрд. рублей в год.

Всё вышесказанное обуславливает актуальность выбранной темы. Чрезвычайно высокая распространенность остеопороза среди женщин в постменопаузе, стойкая динамика увеличения показателей заболеваемости и катастрофические последствия остеопороза, несущие угрозу для здоровья и жизни требует проведения безотлагательных мер. Поэтому исследования, посвященные разработке инновационных подходов в лечении и профилактике остеопороза, своевременны и важны. Именно увеличению эффективности лечения заболевания костной системы у женщин старше 50 лет и посвящена диссертационная работа.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Автором на достаточно высоком научном уровне были использованы различные подходы и методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. При выполнении работы были достаточно глубоко изучены и критически проанализированы последние достижения в области изучения постменопаузального остеопороза.

В обзоре литературы представлены последние данные о медицинской и социально-экономической значимости постменопаузального остеопороза - распространенности заболевания, частоте возникновения переломов, осложнений и летальных исходов, материальных затрат на лечение. Существенная часть обзора литературы посвящена патогенетическим механизмам заболевания. Достаточно глубоко и, исходя из современных представлений, охарактеризована роль гормональных и иммунных факторов в развитии постменопаузального остеопороза, расшифрована роль цитокинов и иммунокомпетентных клеток в формировании остеопоротических нарушений. В заключительной части обзора литературы уделено внимание актуальным генетическим и фармакогенетическим аспектам постменопаузального остеопороза. В целом в подготовке обзора литературы использованы результаты 175 научных трудов (46 - отечественных и 129 - зарубежных).

Положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как исследование выполнено на достаточно большой (репрезентативной) выборке и опирается на результаты, которые были получены с помощью современных инструментальных и лабораторных методов.

При выполнении работы было выполнено молекулярно-генетическое тестирование, использован иммуноферментный метод, которые обладают высокими показателями чувствительности и специфичности. Использовались соответствующие современные автоматические анализаторы и наборы реагентов. Все женщины прошли денситометрию костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, который признан лучшим и наиболее точным для оценки минеральной плотности костей и определения диагноза «Остеопороз».

Существенным для достоверности полученных результатов является и то, что автор дифференцированно и умело использовал возможности современной математической обработки данных - адекватно обосновал выбор между параметрическими и непараметрическими методами, правильно подобрал методы парных и множественных сравнений.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы, обоснования положений, выводов и рекомендаций автором разработана программа исследования, результаты выполнения которой представлены в разделах 3, 4, 5 и 6.

В разделе 3 диссертант демонстрирует результаты оценки влияния таких факторов, как возраст, рост, вес, длительность постменопаузы, а также четырех генетических полиморфизмов генов *E8Я1*, *1Ь-6*, *ТИРБРП* (КАЫКЬ) и *ТЫГЯЗЕ/1В* (ОРО) на количественные показатели прироста минеральной плотности кости в результате приема алендроновой кислоты. Для этого было комплексно обследовано 136 пациентов с постменопаузальным остеопорозом.

В разделе 4 представлены результаты исследования наиболее важных с точки зрения патогенеза остеопороза гормонов - эстрадиола, ФСГ, ЛГ, ТТГ, а также общей и свободной фракций тестостерона. Многосторонний анализ полученных данных у женщин с остеопорозом (сравнение уровней гормонов в динамике лечения, их влияние на результат лечения, в том числе в зависимости от генетических полиморфизмов) позволило получить автору объемную картину изменений гормонального баланса при постменопаузальном остеопорозе в процессе приема женщинами алендроновой кислоты, а также оценить влияние отдельных гормонов на скорость восстановления костной ткани.

Аналогичный подход был применен и в разделе 5 при изучении иммунологических аспектов при проведении антиостеопоротической терапии. При этом впервые были исследованы уровни цитокинов в сыворотке крови у женщин с постменопаузальным остеопорозом до и после 12-ти месячного курса

лечения алендронатом. Была выполнена оценка динамики концентраций ТИБ-а, интерлейкинов 1b-1p, 1b-6, 1b-10, 1b-17A, остеопротегерина (ОРв), лиганда активатора рецептора ядерного фактора кВ (P%ANcСb).

Важным результатом собственных исследований диссертанта является разработанная персонифицированная схема терапии постменопаузального остеопороза для женщин, обладающих генотипом ТТ полиморфизма ГБ2234693 гена £57?/. Клинико-лабораторной оценке предложенного подхода в лечении заболевания костной системы посвящен раздел 6 диссертации. Необходимо отметить, что использование персонифицированного подхода для женщин с вышеуказанным генетическим маркером позволяет увеличить скорость прироста костной массы в поясничных позвонках в 2,07 раза.

Таким образом, изложенные автором научные положения, выводы и практические рекомендации являются результатом высококвалифицированного кропотливого труда соискателя и в высокой мере обоснованы.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинико-лабораторного материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ. Из них 8 статей - в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Донецкой Народной Республики и Российской Федерации.

Необходимо отметить, что диссертация Немсадзе И.Г. является новаторской. Новизна большинства полученных автором результатов обусловлена тем, что выполненное исследование - это новое направление в изучении постменопаузального остеопороза, позволившее получить важные для науки и практики данные, а также открывающее перспективы для совершенствования стратегии и тактики лечения заболевания в будущем.

Автор впервые на современном методологическом, научном уровне выполнил комплексный анализ этиопатогенетических (генетических, иммунологических и гормональных) факторов постменопаузального остеопороза в динамике лечения препаратом алендроновой кислоты.

Впервые исследована роль полиморфизмов генов, детерминирующих ряд цитокинов и гормонов, в ответе костной ткани женщин с постменопаузальным

остеопорозом на проводимое лечение. Впервые выявлены особенности гормонального и иммунного статуса в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом алендронатом, в том числе в зависимости от изученных генетических факторов.

Предложенный комплексный подход позволил существенно расширить наши представления о патогенезе заболевания и факторах, влияющих на успех антиостеопоротической терапии. И, самое главное, итогом исследования стала впервые разработанная персонифицированная схема лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом, которая позволяет существенно повысить эффективность лечения и может быть успешно внедрена в практическое здравоохранение.

Таким образом, полученные результаты и сделанные выводы соответствуют поставленным цели и задачам, обладают достоверностью, новизной, отличаются теоретической и практической значимостью.

ЗАМЕЧАНИЯ

Принципиальных замечаний по работе нет.

Изложение диссертации выполнено в научном стиле, стилистически грамотно. Работа хорошо оформлена технически.

Автореферат полностью отражает цель, задачи, выводы, практические рекомендации и основные положения диссертации. Напечатан он в соответствии с существующими требованиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Немсадзе Илоны Гурамовны на тему «Оптимизация схем лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом с учетом гормонального и иммунного статуса» является самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором получены современные, ранее неизвестные научно обоснованные результаты.

Научная задача, сформулированная в диссертации, является важной и актуальной. Решение поставленной задачи позволяет существенно повысить эффективность лечения постменопаузального остеопороза; а значит и кардинально снизить показатели заболеваемости женщин в постменопаузе, существенно сократить количество низкоэнергетических переломов, уменьшить объемы выполняемых оперативных вмешательств и риск послеоперационных осложнений, сократить материальные затраты, обусловленные переломами.

Анализ работы позволяет утверждать, что по новизне, актуальности, объему, методическому обеспечению, научной и практической значимости

