

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Симрока
Василия Васильевича, профессора кафедры акушерства и гинекологии №
1 федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

на диссертационную работу

Немсадзе Илоны Гурамовны на тему

**«Оптимизация схем лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом
с учетом гормонального и иммунного статуса»,**

**представленную в диссертационный совет Д 01.011.03 при ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая
иммунология, аллергология; 14.01.01 – акушерство и гинекология**

Актуальность избранной темы

Остеопороз является чрезвычайно актуальной проблемой для женщин в постменопаузальном возрасте. Постменопаузальный остеопороз – это хроническое системное заболевание скелета у женщин, характеризующееся низкой массой кости и ухудшением ее качества вследствие снижения продукции эстрогенов.

Наиболее серьезными проявлениями остеопороза являются переломы костей, которые происходят при незначительной травме (низкоэнергетические переломы). По данным Международного фонда остеопороза, каждые три секунды в мире происходит один перелом, вызванный остеопорозом. Начиная с возраста 50 лет, каждую третью женщину в течение оставшейся жизни ждет хотя бы один перелом, ассоциированный с остеопорозом. Результаты математической обработки эпидемиологических данных, полученных в Российской Федерации, свидетельствует о том, что остеопороз выявляется у 33,8% женщин постменопаузального возраста. Переломы приводят к существенному снижению качества жизни и даже к повышенной летальности, особенно это касается проксимального отдела бедренной кости. Низкоэнергетические переломы представляют собой также серьезное экономическое бремя.

Организация медицинской помощи должна заключаться в выявлении групп высокого риска переломов, ранней диагностики остеопороза и назначении соответствующего лечения, направленного на восстановление костной ткани и на предотвращение будущих переломов.

Согласно международным рекомендациям лечение остеопороза начинают с бисфосфонатов. Тем не менее, вышеуказанные препараты у ряда пациентов могут не обеспечивать достаточный терапевтический эффект. Клиническая практика и соответствующие научные исследования свидетельствуют о

вариабельности результатов одной и той же схемы лечения с применением одних и тех же бисфосфонатов у различных пациентов. Низкий прирост или отсутствие прироста минеральной плотности кости у женщин, принимающих бисфосфонаты, в том числе алендронат, может отмечаться в 26 % случаев.

Поэтому в настоящее время важнейшей задачей является увеличение эффективности лечения постменопаузального остеопороза.

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности задачи, которая решается в диссертации. Цель исследования, которую поставил перед собой автор, заключается в установлении предикторов низкой эффективности антирезорбтивной терапии препаратом алендроновой кислоты при постменопаузальном остеопорозе и разработка персонализированной высокоэффективной схемы терапии с учетом иммунных, гормональных и генетических особенностей женщин. Для решения поставленной цели были правильно сформулированы конкретные задачи, выполнение которых позволило автору осуществить поставленную цель.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные Немсадзе И.Г. в диссертации, научно обоснованы и аргументированы. Теоретические и методологические положения, выводы, практические рекомендации диссертационной работы основываются как на результатах собственных исследований, так и на глубоком изучении и критической оценке достаточно большого количества фундаментальных и прикладных трудов ведущих отечественных и зарубежных ученых, опубликованных в последние годы.

Полный и критический анализ научных данных по проблеме остеопороза, в том числе роли иммунных и гормональных факторов в его патогенезе, генетических и фармакогенетических аспектов заболевания, представлен в разделе 1 «Обзор литературы». В данном разделе показана медицинская и социально-экономическая значимость постменопаузального остеопороза. Подробно и детально описаны современные представления об иммунных механизмах в патогенезе заболевания. Освещена роль иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими цитокинов в регуляции ремоделирования костной ткани в норме и патологии.

Исходя из обозначенных достижений в области остеоиммунологии и генетики остеопороза, автором были определены цель и задачи диссертационного исследования. Методология и дизайн работы указаны в разделе 2. В разделе «Материалы и методы» приведено количество обследованных женщин ($n=279$), которое достаточно для получения научно обоснованных положений, выводов и практических рекомендаций. Перечень изученных показателей и выбранных методов исследования свидетельствует о современном уровне работы и высокой достоверности полученных результатов.

Научную достоверность сделанных заключений подтверждают и корректно выбранные методы статистической обработки материала, в том числе обеспечивающих парные и множественные сравнения.

В последующих разделах диссертации представлены собственные результаты.

Раздел 3 посвящен изучению ассоциаций генетических факторов с низким терапевтическим эффектом алендроната при лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом. Были изучены генетические полиморфизмы 4-х генов, которые кодируют молекулы иммунных и гормональных факторов. Кроме того, была выполнена оценка роли возрастных и конституциональных факторов в эффективности терапии остеопороза. Полученные результаты позволили обозначить предикторы низкого терапевтического эффекта.

В разделе 4 автор предоставил результаты исследования гормонального статуса у женщин с постменопаузальным остеопорозом до и после 12-ти месяцев приема алендроновой кислоты. Проведенные исследования позволили выявить ассоциации между скоростью восстановления минеральной плотности кости под влиянием терапии и концентрациями тиреотропного гормона и тестостерона. Важно отметить, что изменения в продукции отдельных гормонов зависели от изученных генетических полиморфизмов.

Вклад иммунных факторов в лечебный эффект алендроната у женщин с с постменопаузальным остеопорозом описан в разделе 5. Автор впервые выполнил глубокий анализ показателей комплекса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в динамике лечения. Важным является и то, что впервые были продемонстрированы особенности уровней цитокинов у женщин с различными генетическими профилями.

Полученные при выполнении исследования результаты и сделанные выводы послужили основанием для разработки персонифицированной схемы лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом. В разделе 6 приведено обоснование такой схемы терапии, указаны результаты ее апробации у 68 женщин с подтвержденным постменопаузальным остеопорозом. Обследование пациентов с вышеуказанным заболеванием показало хорошую эффективность персонифицированного подхода. Было установлено, что предложенная терапия в течение года обеспечивает достоверное увеличение прироста плотности костной ткани в поясничных позвонках с 2,53% до 5,24%.

Таким образом, автор достиг воплощения в своей работе основной идеи – впервые с помощью комплексной, многосторонней оценки различных патогенетических факторов постменопаузального остеопороза определены предикторы низкого терапевтического ответа костной ткани женщин при лечении постменопаузального остеопороза и разработана эффективная персонифицированная схема терапии.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования подтверждается большим объемом клинического материала, использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Математическая обработка произведена с помощью современных и правильно выбранных статистических методов, что также подтверждает адекватность и достоверность полученных результатов и сделанных выводов.

Научные положения имеют новизну, изложены четко и обосновано, основываются на собственных результатах. Выводы строго соответствуют цели и поставленным задачам исследования. Рекомендации имеют практическое значение. Использование их врачами различных специальностей позволит существенно повысить эффективность лечения постменопаузального остеопороза. Впервые выполненное исследование влияния генетических полиморфизмов ряда генов на ответ костной ткани при назначении препарата алендроновой кислоты открывает новые возможности для индивидуализации лечения постменопаузального остеопороза с учетом фармакогенетических закономерностей.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ. Из них – 8 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Российской Федерации (4) и Донецкой Народной Республики (4) для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на 11 международных, Всероссийских и региональных научно-практических конференциях и съездах.

Диссертация изложена на русском языке на 155 страницах печатного текста, состоит из вступления, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка использованных источников, который содержит 175 наименований (46 – отечественных и 129 – зарубежных). Работа иллюстрирована 37 таблицами и 6 рисунками.

Автореферат полностью раскрывает содержание диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Необходимо отметить, что исследование имеет научную и практическую значимость, характеризуется высокой степенью обоснованности основных ее результатов. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на такие **вопросы**:

1. Как Вы считаете, с чем связано увеличение массы тела у пациенток, принимающих алендроновую кислоту?

2. Насколько доступно применение методик изучения генотипа для выявления предрасположенности к постменопаузальному остеопорозу?

Заключение

В целом диссертационная работа Немсадзе Илоны Гурамовны на тему «Оптимизация схем лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом с учетом гормонального и иммунного статуса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология; 14.01.01 – акушерство и гинекология, по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует критериям и требованиям п.2.1. Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13. А ее автор, Немсадзе Илона Гурамовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология; 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
344022, Российская Федерация, Ростовская область,
г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; Тел.: +7(863)2504200;
okt@rostgmu.ru; <http://www.rostgmu.ru>

Deery

В.В. Симрок

Согласие Василия Васильевича Симрока на автоматизированную обработку персональных данных получено

Sherrill

В.В. Симрок

Подпись Симрок В.В. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент

