

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Карловой Наталии Александровны на диссертацию Захарова Игоря Сергеевича «Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Захарова И.С. посвящена изучению современных возможностей диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза с помощью комплексного использования лучевых методов исследования в сопоставлении с лабораторными и клиническими данными.

Всемирная Организация Здравоохранения ставит проблему остеопороза по его социально-экономической и медицинской значимости на четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и диабета. Такой «высокий» рейтинг остеопороза объясняется прежде всего чрезвычайно высокой распространенностью, тяжестью течения процесса, неблагоприятным клиническим и трудовым прогнозом. Вместе с тем, патогенетическая терапия является эффективной и приводит к медицинской и социальной реабилитации заболевших. При этом подход к лечению и реабилитации больных с остеопорозом должен быть дифференцированным и основываться на знании механизмов развития и течения патологического процесса в костной ткани, признаков репарации, состояния компенсации опорной функции.

Необходимым условием успешного лечения и профилактики остеопороза является своевременное распознавание потери костного вещества и установление этиопатогенетического фактора.

Снижение уровня минеральной плотности кости (МПК) является одним из ведущих критериев остеопоротических изменений. Известно, что состояние костной массы у женщин в постменопаузальном периоде зависит от пиковых значений МПК в молодом возрасте и темпов её снижения в последующих возрастных группах.

До настоящего времени рентгенологический метод считался ведущим в диагностике остеопороза. Однако, рутинное рентгенологическое исследование позволяет выявить лишь резко выраженную потерю костного вещества (до 30–50 %).

Развитие современной диагностической базы, появление современных методов денситометрии, а именно двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии, позволило диагностировать остеопороз на самых ранних стадиях заболевания, и активно заниматься терапией и профилактикой.

При выполнении остеоденситометрии важным аспектом является правильность интерпретации полученных результатов. Особенность оценки данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии заключается в том, что показатели сравниваются с референтной базой, которая нередко имеет отличия от среднепопуляционных значений лиц конкретного региона. Известно, что распространённость остеопороза и остеопоротических изменений в мире носит неоднородный характер. Это обусловлено этническими, климато-географическими, экологическими и другими различиями, влияющими на формирование пиковых значений костной массы и динамику её снижения.

Инволютивная остеопения занимает одно из ведущих мест в структуре метаболических нарушений скелета. Так, по данным статистики, у 30 % женщин старше 60 лет возникают компрессионные переломы тел позвонков. Частота переломов шейки бедренной кости удваивается каждые пять лет после 60-летнего возраста. Повышенная подверженность пожилых людей связана со снижением анаболических процессов, развивающихся на фоне

уменьшения активности половых желез, отрицательным балансом кальция из-за дефицита его энтерального всасывания, ограничением физических нагрузок и недостаточной инсоляцией.

Необходимо отметить факт отсутствия в большинстве регионов России разработанных популяционных стандартов МПК. В связи с этим изучение региональных аспектов показателей минеральной плотности кости представляет неоспоримую актуальность.

Помимо двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в диагностике остеопороза может быть использована количественная компьютерная томография. Существуют исследования, отмечающие преимущества последней. В то же время прогностическая значимость КТ-денситометрии при оценке риска остеопоротических переломов имеет дискуссионный характер. Так же нет общего мнения относительно пороговых показателей минеральной плотности кости, при которых возникновение остеопоротических переломов имеет высокий риск.

В настоящее время существуют различные методы диагностики и прогнозирования остеопороза и низкоэнергетических переломов. Однако распространённость данной патологии сохраняется высокой и не имеет тенденции к снижению. По этой причине разработка новых систем, позволяющих оптимизировать диагностику и прогнозирование постменопаузальных остеопоротических изменений, является чрезвычайно важной задачей.

Всё сказанное выше даёт основание считать, что тема диссертационного исследования Захарова Игоря Сергеевича является несомненно актуальной, имеющей большое научное и практическое значение.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Анализ материалов данного диссертационного исследования позволяет признать его несомненную научную новизну – работа, действительно,

является первым обобщающим трудом, посвященным созданию региональных стандартов минеральной плотности кости для женщин Кемеровской области и целенаправленному изучению диагностических возможностей современных методов лучевой диагностики при остеопорозе.

Впервые, на основании комплексного изучения данных клинического, лучевого, лабораторного исследования определены параметры, позволяющие осуществлять оценку вероятности прогрессирования снижения МПК у женщин в периоде менопаузального перехода до 50-летнего возраста.

Автором получены новые данные о дополнительных аспектах лучевой семиотики остеопороза, заключающиеся в том, что при прогрессировании остеопоротических изменений увеличивается асимметрия распределения минеральной плотности позвонков как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани. Комплексная оценка показателей трёхмерной минеральной плотности кости в сочетании с индексами билатеральной асимметрии позволила разработать систему, прогнозирующую риск остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузе. Были определены пороговые значения указанных маркёров, превышение которых увеличивает указанный риск.

Сопоставление данных клинических, лабораторных и лучевых исследований позволили выявить параллели между выраженностью проявлений климактерических нарушений и интенсивностью снижения минеральной плотности кости. Разработана модель, оценивающая среднегодовую потерю костной массы и вероятность формирования первичного остеопороза у женщин раннего постменопаузального периода.

Таким образом, научная значимость исследования Захарова И. С. заключается в том, что автор на основании использования комплекса современных методов лучевой диагностики, опираясь на совокупность клинических и лабораторных данных сумел решить крупную научную проблему – оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования

постменопаузального остеопороза, что, несомненно, имеет большое медико-социальное значение.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность выдвинутых автором научных положений, выводов и рекомендаций определяется большим фактическим материалом: (обследовано 1684 женщины), использованием комплекса современных методик лучевой диагностики, тщательным анализом их результатов в свете клинико-лабораторного обследования больных (значительная часть больных прослежена в динамике), а также статистической обработкой полученных данных, соответствующих принципам доказательной медицины.

Все выдвинутые в диссертации положения иллюстрированы клиническими примерами, сводными таблицами и гистограммами, не вызывают сомнения в достоверности полученных данных.

Основные положения и выводы логично вытекают из полученных результатов исследовательской работы, чётко аргументированы и подтверждены высоким уровнем обработки материала с использованием широкого круга методов статистического анализа. Практические рекомендации обоснованы и представляют значимость для практического применения. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, необходимо считать достоверными и достаточно обоснованными.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость рецензируемой работы состоит в том, что автору впервые удалось определить популяционные показатели МПК и сформировать региональные стандарты и оценочные таблицы для женщин Кемеровской области. Выявлены статистически значимые различия МПК ряда возрастных групп женщин Кузбасса с референтными значениями,

заложенными в денситометрические системы. В работе убедительно показана ценность индекса билатеральной асимметрии МПК в лучевой семиотике остеопоротических изменений позвонков у пациенток в постменопаузальном периоде. На основании оценки трехмерной МПК разработана модель прогнозирования риска компрессионных переломов тел позвонков у женщин в постменопаузальный период. Сформулированы региональные стандарты МПК, которые позволяют осуществлять оценку результатов остеоденситометрии в соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии, учитывая популяционные особенности.

Диссертационная работа Захарова И. С. имеет отчетливую практическую направленность. Разработанная прогностическая система выявления риска остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде, а также созданная и внедренная в практическую деятельность компьютерная программа позволяют практически во всех случаях диагностировать остеопороз и своевременно принять решение о начале корректирующих мероприятий и определение необходимого интервала динамической оценки костной массы.

Созданные алгоритмы способствуют более эффективному и качественному выполнению диагностики и прогнозирования постменопаузальных остеопоротических изменений и низкоэнергетических переломов.

Структура диссертации и основные научно-практические результаты

Диссертационное исследование Захарова И. С. построено по традиционному плану. Оно изложено на 311 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, включающих обзор литературы и анализ собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка

литературы, иллюстративного материала и приложения. Список литературы включает 365 источников, из них 158 отечественных и 207 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность и демонстрирует степень разработанности изучаемой проблемы, чётко формулирует цель и задачи исследования, излагает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад в исследование, степень апробации работы и уровни внедрения полученных результатов.

В первой главе описаны существующие взгляды на вопросы диагностики и прогнозирования остеопороза. В изложении автор логично идёт от описания значимости и глобальности изучаемой проблемы к рассмотрению принципов комплексной диагностики и прогнозирования остеопоротических изменений у женщин в постменопаузальном периоде, представляя оценку диагностических методов, ведущее место среди которых занимают лучевые.

Особую важность имеет описание публикаций, изучающих показатели минеральной плотности кости с позиции региональных особенностей. Рассматриваются дискуссионные и спорные вопросы, относящиеся к оценке информативности различных методов диагностики и интерпретации полученных результатов.

Автор демонстрирует широкий кругозор при освещении проблематики первичных остеопоротических изменений у женщин в контексте менопаузальных расстройств. Проводит сравнительную оценку современных моделей стратификации риска остеопороза.

Обращает на себя внимание давность изучаемых публикаций. Значительная часть литературных источников проанализирована за последние 5 лет, что свидетельствует об актуальности избранной темы.

Во второй главе подробно представлены материалы и методы исследования. В развёрнутом виде изложена методология для каждого из этапов. Автор приводит структуру групп исследования, чётко определяя

критерии включения и исключения. Детально описывает методы диагностики, применяемые в исследовании. Ёмко и доступно представлены методы статистической обработки материала, заслуживает высокой оценки уровень эрудированности в вопросах математического моделирования.

Третья глава содержит данные о региональных особенностях возрастной динамики и распределения минеральной плотности кости у женщин, проживающих в Кемеровской области.

В начале проводимого исследования автор выдвигает гипотезу об отличительных чертах уровня минеральной плотности кости жительниц Кузбасса по сравнению с референтными показателями, которые заложены в денситометры. Данная гипотеза строится на особенностях климато-географических и экологических характеристик Кемеровской области, способствующих росту заболеваемости по различным нозологиям, включая патологию костной системы. Выполненное сравнение показателей МПК поясничного отдела позвоночника женщин Кемеровской области с популяционными базами минеральной плотности костной ткани жительниц ряда других регионов России, а также с референтными значениями денситометрических систем продемонстрировало отличительные особенности возрастной динамики костной массы.

Большой научный и практический интерес представляет выявленный прогностический фактор развития остеопенических изменений у женщин ещё до наступления менопаузы, в так называемом периоде менопаузального перехода в возрасте 50-ти лет. Отмечено, что у лиц в указанном жизненном интервале при превышении уровня фолликулостимулирующего гормона выше 34,7 мМЕ/мл имеется статистически значимый высокий риск остеопении. Помимо прогностического значения полученные данные могут явиться стратификационной характеристикой при выборе критерия оценки показателей минеральной плотности кости при интерпретации результатов костной денситометрии.

Результирующим моментом данной главы является представление разработанной базы данных и компьютерной программы «Standart LS», цель которых заключается в оптимизации оценки результатов остеоденситометрии.

Четвёртая глава посвящена изучению постменопаузального остеопороза с использованием метода количественной компьютерной томографии. На основании проведённого анализа были выявлены особенности распределения минеральной плотности кости поясничных позвонков в зависимости от выраженности снижения костной массы. Отмечена отрицательная статистически значимая корреляция между значениями индексов асимметрии и уровнем абсолютных показателей минеральной плотности костной ткани. В результате полученные данные могут быть использованы в комплексной оценке остеопоротических изменений. Логичным итогом четвёртой главы явилась разработка прогностической модели, определяющей выраженность риска остеопоротических переломов позвонков. При этом качественные характеристики созданной модели продемонстрировали преимущество по сравнению с инструментом FRAX. Этот важный факт позволяет применять созданную автором систему прогнозирования в сочетании с другими способами оценки риска для повышения эффективности оказания помощи пациенткам в постменопаузальном периоде.

В пятой главе диссертационной работы автор продолжает развивать, начатое в предыдущем разделе, направление, расширяя возможности прогнозирования, а именно, решая вопросы оценки риска формирования постменопаузального остеопороза. При проведении комплексного прогнозирования определялась вероятность отрицательной динамики уровня костной массы в течение года на основании чего, прогнозировался риск формирования остеопоротических изменений.

В главе «Обсуждение результатов» автор даёт обобщение полученных результатов и сопоставляет их с данными литературы. Особый интерес в

этом разделе представляют данные, посвященные роли двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии в распознавании постменопаузального остеопороза и разработке регионарных референтных баз.

Выводы и практические рекомендации диссертации логически вытекают из содержания работы, составлены четко и убедительно. Работа читается с интересом, написана хорошим языком, снабжена большим иллюстративным материалом. Содержание работы достаточно полно отражено в автореферате, который оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Материалы работы тесно связаны с планами исследований, направленных на повышение эффективности лучевой диагностики постменопаузального остеопороза в Кемеровской области.

Внедрение результатов проведенного исследования существенно повысит эффективность диагностики постменопаузального остеопороза и улучшит результаты лечения, клинический и трудовой прогноз для этого контингента больных. По теме диссертации опубликовано 44 работы, в том числе 18 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. По материалам исследования выпущена монография. Результаты диссертации широко представлены в виде докладов на международных и всероссийских конференциях и конгрессах.

Важной чертой диссертационной работы является внедрение разработанных систем в практическое здравоохранение. Автором были получены свидетельства о государственной регистрации базы данных и двух программ для ЭВМ, а также решение о выдаче патента на изобретение. Разработаны четыре методические рекомендации, утвержденные департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области.

Основные положения диссертации доложены на Всемирных конгрессах по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям опорно-двигательной системы (Севиля, Испания, 2014; Милан, Италия, 2015; Малага, Испания 2016),

ежегодных Европейских конгрессах радиологов (Вена, Австрия, 2014, 2015, 2016), XX Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, Россия, 2014), XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей» (Ленинск-Кузнецкий, Россия, 2014), Конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, Россия, 2014), Межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные подходы к профилактике, диагностике, лечению и реабилитации распространённой патологии у детей и взрослых в Кузбассе» (Кемерово, Россия, 2014), XIX Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: междисциплинарные аспекты медицины» (Ленинск-Кузнецкий, Россия, 2015), XXI Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, Россия, 2015), Международной конференции достижений в области здравоохранения и естественных наук (Бангкок, Таиланд, 2015), III Всемирном конгрессе заболеваний костей, мышц и суставов (Монреаль, Канада, 2015).

Результаты внедрены в работу учреждений Кемеровской области, а именно: Кемеровской областной клинической больницы им. С. В. Беляева, Клинического консультативно-диагностического центра г. Кемерово, Городской клинической больницы №1 им. М. Н. Горбуновой г. Кемерово, Центральной районной больницы Кемеровского муниципального района.

В целом, работа заслуживает положительной оценки, но по содержанию работы возникли следующие вопросы:

1. Всегда ли были идентичными результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии? Проводилось ли сравнение этих двух методов у пациентов со сколиозом?

2. В обзоре литературы приведены сведения о ежегодном уменьшении количества губчатой ткани в теле позвонка у женщин в менопаузе на 35%. Это мнение одного автора или это просто ошибка?
3. Почему при оценке полученных данных минеральной плотности кости женщин Кемеровской области для сравнения выбраны показатели жительниц Тверской области и Уральского региона?
4. Планируется ли изучение информативности использования феномена билатеральной асимметрии минеральной плотности кости позвонков в прогнозировании остеопоротических переломов непозвоночных локализаций?
5. В порядке дискуссии хочется отметить, что автор при оценке метаболизма кальция ограничился изучением количества потребления кальция и концентрацией витамина Д. Известно, что достаточное количество потребления кальция не всегда обеспечивает его адекватное поступление в организм в силу различных причин. Изучение концентрации паратгормона дает более полное представление о балансе кальция. Можно сказать, что гипокальциемия стимулирует выработку паратгормона, гомеостатическая функция которого осуществляется с помощью мобилизации кальция из костного депо и усиливает процессы резорбции и прогрессирования остеопороза.
6. Обсуждая тяжесть менопаузальных расстройств правильнее было бы назвать некоторые из них, особенно тех, что более значимы в контексте сочетания с выраженностью остеопороза, а не ограничиваться лишь показателями характеристики менопаузальной шкалы (стр. 165).


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Захарова Игоря Сергеевича «Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза» является законченной научно-квалификационной работой,

выполненной на актуальную тему и содержащей новое решение крупной научной проблемы – повышение эффективности своевременного выявления и оценки риска формирования постменопаузального остеопороза и остеопоротических переломов.

Актуальность, научная новизна, способы решения поставленных задач, объём исследования, практическая значимость позволяют сделать заключение о том, что представленная диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней» (№ 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присвоения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Доктор медицинских наук, профессор
Научно-клинического и образовательного центра
«Лучевая диагностика и ядерная медицина»
института высоких медицинских технологий
медицинского факультета ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
университет»

 Н. А. Карлова

199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
Университетская наб. д.7–9.
Тел: +7 (812) 328 20 00
Эл. почта: spbu@spbu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Наталии Александровны Карловой заверяю



Краснова Е.И.
04.04.2017