

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

д-ра мед.наук, профессора Елисеевой Людмилы Николаевны
на диссертацию Федуличева Павла Николаевича на тему
**«Генетические и молекулярные аспекты патогенеза остеоартрита
коленных суставов у женщин постменопаузального возраста»,**
представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по
специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы

Остеоартрит (ОА) – дегенеративное заболевание суставов, возникающее в результате прогрессирующего повреждения суставного хряща и, впоследствии, субхондральной кости и окружающих синовиальных структур. Гонартрит является наиболее распространенным диагностируемым типом артрита. Распространенность ОА характеризуется ежегодным глобальным ростом. Наличием симптоматического ОА характеризуется около 9,6% мужчин и 18,0% женщин после 60 лет. Среди лиц старше 70 лет распространенность ОА коленного сустава достигает уже 40%. В Российской Федерации доля ОА коленных суставов составляет до 92% среди всех случаев ОА.

Сообщается, что ОА является основной причиной инвалидности и социально-экономических потерь во всем мире, которые оцениваются в диапазоне 0,25% – 0,50% валового внутреннего продукта государства. Медикаментозное лечение, госпитализация и операции на суставах у пациентов с ОА, ежегодно обходятся системе здравоохранения в миллиарды долларов. В частности, расходы в США, связанные с ОА, достигают почти 200 миллиардов долларов в год. В Австралии ОА обходится системе здравоохранения более чем в 2,1 миллиарда долларов, причем прогнозируется увеличение затрат к 2030 г. на 39%. Следует отметить, что в настоящее время не существует эффективных специфических методов лечения ОА, а стратегии терапии заболевания сосредоточены на облегчении симптомов и улучшения качества жизни пациентов за счет обезболивания и эндопротезирования.

Таким образом, ОА представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, требующую внимания со стороны государства, органов управления здравоохранением, врачей и населения в целом. Организация медицинской помощи должна заключаться в выявлении групп риска возникновения остеоартрита, ранней диагностики и назначении соответствующего лечения, направленного на предотвращение прогрессирования заболевания, а также на его профилактику. Для успешного решения проблемы ОА среди женщин постменопаузального возраста необходима совместная и скоординированная работа врачей разных специальностей, которые должны иметь четкие критерии для выявления

женщин группы риска с целью своевременного назначения им профилактических и лечебных программ.

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности проблемы, которая решается в диссертации.

Основная цель исследования, которую поставил перед собой автор, заключается в создании математической модели для прогноза риска развития остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста на основании генетических и триггерных факторов, определении особенностей иммунных нарушений и роли витамина D в патогенезе заболевания, патогенетическом обосновании использования препарата витамина D в лечении пациентов. Для решения поставленной цели были правильно сформулированы конкретные задачи, выполнение которых позволило автору осуществить поставленную цель.

Структура диссертации и ее оформление

Структурно диссертационная работа соответствует предъявляемым требованиям, состоит из вступления, обзора литературы, главы материалов и методов исследований, трёх глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейших исследований, списка использованной литературы.

Текст диссертации, как по содержанию, так и редакционно, изложен и оформлен соискателем качественно. Хорошо выдержан научный стиль изложения диссертационной работы, правильно использована терминология. Название работы полностью соответствует цели, задачам и основному содержанию диссертационного исследования. Изложение основных положений по стилю и терминологии заслуживает положительной оценки. Фактический материал таблиц и графиков вмещает достаточное количество информации для обоснования основных положений диссертации. Принципиальных замечаний к оформлению работы не возникло.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные Федуличевым П.Н. 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 остеоартрита, в том числе по его патогенезу, роли генетических и триггерных факторов, представлен в главе 1 «Обзор литературы». В данной главе указана медицинская и социально-экономическая значимость ОА, аргументирована

чрезвычайная актуальность гонартрита у женщин в постменопаузальном возрасте. Описаны современные знания об этиопатогенезе ОА как мультифакторном заболевании, подробно представлены современные данные о различных факторах риска рассматриваемой патологии. Представлены последние достижения в области генетики ОА, описаны известные на данный момент эффекторные гены, участвующие в развитии заболевания. Основная часть обзора посвящена ключевой роли клеточного состава синовиальной оболочки и молекулярных маркеров воспаления, в том числе цитокинов и хемокинов, при ОА.

Большой интерес представляют данные о клинических и патогенетических ассоциациях между остеоартритом и остеопорозом. Описаны как уникальные, так и общие факторы риска данных заболеваний, в том числе дефицит эстрогенов и ряд метаболических нарушений. Уделено внимание малоизученной роли адипокина висфатина в патогенезе ОА и остеопороза.

Одним из важнейших выводов обзора явилось то, что такой этиологический фактор ОА, как дефицит витамина D, обуславливает развитие заболевания не только за счет снижения прямого благоприятного действия холекальциферола непосредственно на клетки сустава — хондроциты, остециты, остеобласты и остеокласты, но и опосредованно — путем уменьшения регулирующего влияния на различные факторы врожденного и адаптивного иммунитета. А дисрегуляция иммунных механизмов вследствие недостаточности витамина D в конечном итоге приводит к чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов и нарастанию воспалительного компонента при остеоартрите. Новый взгляд на патогенетические механизмы ОА подтверждает существенную роль иммунных факторов и открывает перспективы для разработки новых подходов в профилактике и лечении заболевания у женщин в постменопаузе.

Исходя из последних достижений науки в изучении ОА, автором были определены цель и задачи диссертационного исследования. Методология и дизайн работы указаны в главе 2. В главе «Материалы и методы исследования» приведено количество обследованных женщин (более 1500), 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 обеспечивающие парные и множественные сравнения. А для создания формулы расчета риска развития остеоартроза использованы хорошо зарекомендовавшее себя приложение для статистической обработки (MedCalc®Statistical Software, version 20) и современный метод бинарной логистической регрессии.

В последующих разделах диссертации представлены собственные

результаты. В главе 3 приведен анализ клинико-анамнестических данных обследованных женщин. Установлены отличительные особенности женщин в постменопаузе с ОА (увеличение веса, высокий индекс массы тела, уменьшение количества дней пребывания на солнце и т.д.), знание которых дает возможность практическому врачу уже после опроса женщины заподозрить и своевременно распознать заболевание суставов или предположить развитие патологии в будущем.

Кроме того, глава 3 посвящена изучению генетических предикторов гонартрита в постменопаузе. Было изучено достаточно большое количество генетических полиморфизмов – 16. Исследования показали, что генотипы трех полиморфизмов имели ассоциации с заболеванием. Причем, два из них – это полиморфизмы в генах цитокинов, что свидетельствует о роли иммунных/воспалительных факторов при ОА.

Роль в патогенезе гонартрита иммунных факторов на генетическом уровне была подтверждена и исследованием цитокинового статуса женщин (глава 4). Для этого был впервые выполнен глубокий анализ показателей комплекса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с использованием различных статистических подходов. Важным является и то, что впервые были продемонстрированы особенности уровней цитокинов у женщин с различными генетическими профилями.

Аналогично изучению цитокинов было выполнено детальное изучение и других факторов, изменения которых могут иметь значение в патогенезе ОА в постменопаузе и способствовать развитию заболевания. Был проведен сравнительный анализ в выделенных группах женщин (здоровые, с наличием гонартрита) сывороточного содержания витамина D и висфатина.

Глава 5 посвящена исследованию патогенетической эффективности приема препарата витамина D при эндопротезировании коленных суставов у женщин постменопаузального возраста с гонартритом. Диссертантом проанализированы основные результаты клинического обследования женщин, а также исследования сывороточных уровней цитокинов, висфатина и витамина D до эндопротезирования коленного сустава и через 6 месяцев после операции. Результатом включения в комплексную терапию препарата витамина D является более выраженная благоприятная динамика клинических и лабораторных показателей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Автор диссертации достиг воплощения в своей работе основной идеи – впервые выполнил комплексную и многостороннюю оценку различных этиопатогенетических факторов ОА коленных суставов в постменопаузе. С одной стороны, это позволило расширить наши представления о патогенезе заболевания. С другой стороны, благодаря этому подходу и использованию метода бинарной логистической регрессии впервые была создана модель для расчета риска развития гонартрита. Простая в использовании, но вместе с тем

достаточно специфичная и чувствительная, она может применяться любым практическим врачом и быть эффективным средством для выявления женщин группы риска.

Федуличев П. Н. внедрил результаты, полученные в диссертации, в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений: ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», ГБУЗ Республики Крым «Керченская больница №1 имени Н. И. Пирогова», ГБУЗ Республики Крым «Феодосийский медицинский центр», ГБУ Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М. И. Калинина» и др.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования подтверждается большим объёмом 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 повысить эффективность профилактики гонартрита, а включение в комплексную терапию приема препаратов витамина D по индивидуально подобранным схемам на фоне эндопротезирования сустава обеспечит более благоприятное течение послеоперационного периода.

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 13 статей – в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 5 из которых – самостоятельно.

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

Диссертация изложена на русском языке на 298 страницах печатного текста. Фактический материал, результаты исследования хорошо иллюстрированы в 70 таблицах и 37 рисунках. Для оценки современного состояния изученной проблемы, для обсуждения полученных результатов использовано 370 научных источников, из них 16 – изложены кириллицей, 344 – латиницей.

Автореферат полностью соответствует диссертации и раскрывает её содержание.

Замечания

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

1. Какие профилактические меры, индивидуальные или общие, Вы рекомендуете женщинам группы риска по развитию ОА коленных суставов в постменопаузе?

2. Назначали ли Вы больным, принявшим участие в исследовании, болезнь модифицирующие препараты («хондропротекторы»), если «да», то какие?

Заключение

В целом диссертационная работа Федуличева П. Н. на тему «Генетические и молекулярные аспекты патогенеза остеоартрита коленных суставов у женщин постменопаузального возраста», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. А её автор, Федуличев Павел Николаевич, заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации (адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4; (861) 268-36-84; corpus@ksma.ru; https://www.ksma.ru

Дата: «22» X 2025 г.

Л. Н. Елисеева



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:
Специалист по кадрам
ВО КубГМУ Минздрава России
И. В. Захаров
«22» октября 2025 г.