

**ОТЗЫВ  
официального оппонента  
доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой факультетской  
терапии им. академика А.И. Нестерова  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Клименко Алеси Александровны**

на диссертационное исследование Ахияровой Карины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

**Актуальность темы исследования**

Гипермобильность суставов характеризуется повышенной амплитудой движений в суставах по сравнению со средней нормой у здоровых людей. Распространенность генерализованного гипермобильного синдрома среди детей и молодых людей в возрасте до 19 лет составляет 32,5% для девочек и 18,1% для мальчиков, при этом распространенность гипермобильности суставов во всем мире составляет 34,1%. Исследования «студентов колледжей» (возраст от 18 до 24 лет) продемонстрировало распространенность генерализованного гипермобильного синдрома от 11% до 26%.

Гипермобильность суставов находится в тесной связи с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. На данный момент нет окончательного понимания, как следует трактовать гипермобильность суставов – самостоятельное заболевание, часть симptomокомплексов моногенных дисплазий соединительной ткани или один из фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Гипермобильность суставов часто рассматривается как фоновое состояние, способное вызвать соматическую патологию, особенно в отношении опорно-

двигательного аппарата. Нарушения метаболизма соединительной ткани при гипермобильности суставов могут отрицательно влиять на формирование и метаболизм костной ткани, что ведет к остеопеническому синдрому и, впоследствии, к раннему остеопорозу. Ключевым фактором является адекватное накопление костной массы в возрасте от 18 до 30 лет, когда происходит максимальная минерализация костной ткани.

Тем не менее, гипермобильность суставов не всегда сопровождается дополнительными симптомами и не всегда соответствует критериям моногенных (например, синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, синдром Марфана) и многофакторных форм дисплазии соединительной ткани, что затрудняет диагностику и классификацию.

На сегодняшний день нет единого понимания всех звеньев патогенеза гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани, однако предполагается, что ключевая роль принадлежит дефектам генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани. Поэтому актуальным является разработка новых методов фенотипирования и классификации гипермобильности суставов с использованием клинических и генетических предикторов.

Молекулярно-генетические механизмы развития гипермобильности суставов представляют интерес с позиции превентивной медицины, так как данный синдром является одной из возможных причин развития таких заболеваний опорно-двигательного аппарата, как ранний остеоартрит, остеопороз, вывихи различной локализации, нарушения осанки, с формированием хронического болевого синдрома.

Таким образом, актуальным является поиск молекулярных маркеров гипермобильности суставов, исследование взаимосвязи с другими вариантами патологии соединительной ткани и особенностей клинических проявления со стороны опорно-двигательного аппарата для понимания патогенеза и разработки новых алгоритмов классификации и диагностики.

## **Достоверность и новизна результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Ахияровой К.Э. основана на корректном выборе объекта исследования, четкой формулировке целей и задач, а также применении методов, позволяющих полностью реализовать данные задачи.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что впервые в Российской Федерации у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов оценены минеральная плотность костной ткани и количественный состав тела с использованием рентгеновской денситометрии по программе Total Body («Все тело»). Впервые в данной когорте был проведен анализ частоты и интенсивности болевого синдрома в суставах и в позвоночнике.

Особое внимание удалено оценке параметров болевого синдрома в зависимости от уровня минеральной плотности костной ткани. Впервые выполнен анализ композитного состава тела и его влияния на минеральную плотность костной ткани, а также на риск низкоэнергетических переломов у молодых лиц.

Также впервые был проведен поиск ассоциации полиморфных вариантов генов *ADAMTS5*, *VDR*, *BMP*, *TNXB*, *TRPM6*, *GDF5* и *LUM* с ГМС, ДСТ и минеральной плотностью костной ткани у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов. Впервые применялся кластерный анализ для выявления фенотипов гипермобильности суставов.

Полученные результаты отличаются высокой научной новизной и уровнем достоверности, а также имеют потенциал для применения в повседневной клинической практике.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации**

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Автором проведен большой объем клинической работы, в ходе которой в общей сложности проанализированы данные 262 пациентов, что является достаточной выборкой. Для получения результатов, которые впоследствии были детально изучены и сопоставлены с данными мировой литературы, использовались современные методы статистической обработки полученных данных. Автор принимала непосредственное участие во всех этапах написания диссертации – от постановки цели и задач до анализа и изложения полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации диссертации вытекают из содержания работы, сформулированы кратко и точно. Основные положения работы имеют несомненное научное и практическое значение. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Ахияровой К.Э., нашли применение при обследовании и лечении больных, внедрены в клиническую практику Клиники БГМУ.

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК, 4 из которых входят в базу данных Scopus.

### **Научно-практическое значение полученных результатов**

Полученные в диссертационной работе результаты расширяют представления о генетических аспектах, клинических особенностях гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани, а также о возможном вкладе их в патологию опорно-двигательного аппарата у молодых лиц.

С учетом ограниченного объема информации о минеральной плотности костной ткани у молодых лиц, выявленные значения пиковой костной массы могут служить ориентиром для определения ее нормальных возрастных показателей. Данные о композиционном составе тела у молодых пациентов с переломами, полученными при минимальных травмах, открывают новые направления исследования функциональной роли и жировой ткани в метаболизме костей в

молодом возрасте.

Анализ полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, выявил ассоциации, которые могут быть использованы для оценки риска развития гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани и ассоциированных состояний при создании диагностических панелей.

Был разработан способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц (патент на изобретение RU 2784354 C1 от 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022).

Кластерный анализ, проведенный в рамках данного исследования, может быть использован для разработки новых подходов к фенотипированию синдрома гипермобильности суставов.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа Ахияровой К.Э. построена по традиционной схеме, представляет собой одномоментное поперечное исследование, изложена на 148 листах машинописного текста, включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список цитируемой литературы и три приложения. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 9 рисунками. Список литературы содержит 245 источников, из которых 207 работ зарубежных авторов.

В разделе Введение описана актуальность исследования и обоснована необходимость проведения научного поиска в выбранном направлении, сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна, практическая значимость, приведены положения, выносимые на защиту.

В главе 1 представлен обзор литературы, включающий комплексный анализ российских и мировых данных по вопросам гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани, состояния опорно-двигательного аппарата в целом и особенностях состояния костной ткани у этих категорий пациентов, а также основы молекулярного патогенеза гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани.

В главе 2 описаны материалы и методы исследования, дана подробная характеристика сформированных групп с указанием критериев включения, невключения, методов и алгоритмов клинической оценки гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани. Описан метод оценки минеральной плотности костной ткани с помощью рентгеновской денситометрии в режиме Total body («Все тело»), даны характеристики исследованных локусов кандидатных генов и параметры генотипирования.

В главе 3 приведены результаты исследований автора.

В разделе 3.1. описаны клинические проявления поражения опорно-двигательного аппарата у молодых лиц, в частности, болевой синдром и его характеристики, а также переломы при минимальной травме и выполнен поиск их предикторов. Автор диссертации продемонстрировала, что наличие дисплазии соединительной ткани ассоциировалось с интенсивным болевым синдромом в позвоночнике. В целом, снижение Z-критерия по денситометрии менее 1,0 достоверно ассоциировалось с увеличением частоты и интенсивности болевого синдрома в позвоночнике.

Выявлены переломы при минимальной травме в общей выборке обследованных. Переломы при минимальной травме ассоциировались с перераспределением жировой массы как в абсолютных значениях, так и в процентном отношении при нормальном индексе массы тела, достигнув уровня статистической значимости.

В разделе 3.2 приведены результаты исследование минеральной плотности костной ткани в общей выборке, у лиц с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани. При анализе минеральной плотности кости на общей выборке в абсолютных значениях она составила  $1,16 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>. Общая минеральная плотность костной ткани в абсолютных значениях для мужчин составила –  $1,30 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup>, для женщин –  $1,15 \pm 0,01$  г/см<sup>2</sup>, что может соответствовать ее пиковым значениям. Значимых различий минеральной плотности костной ткани как в абсолютных значениях, так и в значения Z-критерия, в группах изучаемых группах и контроле обнаружено не было.

В разделе 3.3 приведены результаты анализа композиционного состава тела у лиц с гипермобильностью суставов, дисплазией соединительной ткани и в общей выборке, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

Отмечено статистически значимое снижение процентного отношения жировой массы и соответствующего ему прироста процентного отношения тощей массы у лиц с индексом массы тела  $<18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ .

В разделе 3.4 приведены результаты анализа частоты встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у лиц с различной выраженностью гипермобильности суставов. Выявлена более высокая частота встречаемости как скелетных, так и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов.

В разделе 3.5 приведены результаты молекулярно-генетического исследования. Установлено, что гипермобильность суставов ассоциировалась с полиморфными вариантами rs3734444 и rs1470527 гена *BMP5* и rs226794 гена *ADAMTS5*, дисплазия соединительной ткани ассоциировалась с rs73611720 гена *GDF5*. Сочетанный вариант гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани ассоциировался с локусом rs11144134 гена *TRPM6*. Локус rs9978597 гена *ADAMTS5* был ассоциирован как с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани отдельно, так и с их сочетанным вариантом.

В разделе 3.6 описаны результаты фенотипирования гипермобильности суставов, получены три кластера, два из которых могут соответствовать подтипам синдрома Элерса-Данлоса.

В главе 4 представлено обсуждение полученных результатов, где проведен сравнительный анализ полученных автором данных и результатов исследований других авторов. Диссертант дает аргументированное объяснение собственных результатов в контексте современных отечественных и зарубежных данных.

Раздел Заключение обобщает полученные результаты исследования. Раздел Выводы содержит ответы на поставленные исследователем задачи. Также на основании полученных научных результатов сформированы практические рекомендации.

## **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Все основные задачи исследования, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и полностью отражают содержание диссертационной работы.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### **Вопросы по диссертационной работе**

1. Чем вы можете объяснить такую широкую распространенность гипермобильности суставов в Вашем исследовании?
2. Какая наиболее частая локализация низкоэнергетических переломов регистрировалась в Вашем исследовании у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов? Влияли ли сроки перенесенных переломов на выраженность боли в позвоночнике?
3. Можно ли применить полученные результаты молекулярно-генетического исследования на всю популяцию России?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Ахияровой Карины Эриковны «Клинико-генетическое исследование опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов» представляет собой законченный научно-квалификационный труд и содержит новое решение актуальной научной задачи – комплексного клинико-генетического исследования опорно-двигательного аппарата у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани для оптимизации диагностики и

классификации. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Ахиярова Карина Эриковна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук

по специальности 3.1.18. Внутренние болезни,  
доцент, заведующий кафедрой факультетской  
терапии имени академика А.И. Нестерова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России



**Клименко Алексея Александровна**

**Подпись Клименко А.А. заверяю**

Учёный секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

кандидат медицинских наук, доцент



**Демина Ольга Михайловна**

«19» сентябрь 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6, тел. +7(495)434-03-29, e-mail: rsmu@rsmu.ru