

ОТЗЫВ

официального оппонента

Викторовой Инны Анатольевны – заведующей кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора

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

Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Гипермобильность суставов представляет собой невоспалительное состояние, при котором амплитуда активных и/или пассивных движений в суставах выше возрастной, половой, расовой нормы в популяции. Этиология ГМС продолжает активно исследоваться. В качестве звеньев патогенеза рассматриваются такие, как нарушения обмена микроэлементов и витаминов, дефекты развития и созревания, а также деградации соединительнотканых структур, таких как коллагены и эластин. Потеря функции хотя бы одного компонента приводит к дефектам волокнистых структур и основного вещества, что вызывает нарушение гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях. Это проявляется различными морфофункциональными нарушениями внутренних органов и опорно-двигательной системы, с прогрессирующим течением.

На данный момент нет окончательного понимания, как следует трактовать ГМС – самостоятельное заболевание, часть симптомокомплексов моногенных форм дисплазии соединительной ткани (ДСТ) или один из фенотипических признаков недифференцированной ДСТ. Тем не менее, ГМС кодируется собственным шифром МКБ 10 – М 35.7.

Идентификация и диагностика ГМС затруднены из-за субъективного характера применяемых методов и гетерогенности состояния. Несмотря на это,

общие патогенетические факторы, такие как дефекты в метаболизме соединительной ткани, могут объединять ГМС с другими невоспалительными заболеваниями соединительной ткани. Соединительная ткань широко представлена в организме человека, включая кости, хрящи и плотную волокнистую ткань, составляющую связки и сухожилия. В настоящее время не существует единого представления о влиянии ГМС на опорно-двигательный аппарат, особенно у молодых людей, и о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в патогенез данного состояния.

Клинические проявления ГМС могут быть разнообразными: от доброкачественной «гибкости суставов» до частых вывихов и подвывихов, а также более тяжелых повреждений костей, сухожилий, связок, мышц и кожи даже при незначительных травмах. Пациенты с ГМС имеют повышенный риск повреждений конечностей, вывихов, раннего развития остеопороза, остеоартрита и хронического болевого синдрома. Чем сильнее выражена гипермобильность, тем более интенсивно проявляются признаки системного поражения соединительной ткани: боли в суставах и миофасциальные боли, дисфункция желудочно-кишечного тракта, синдром постуральной ортостатической тахикардии и нарушения активации тучных клеток.

На сегодняшний день полное понимание патогенеза ГМС отсутствует, однако предполагается, что важную роль играют дефекты генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани. Поэтому актуальна разработка новых подходов к фенотипированию и классификации ГМС с учетом клинических и генетических предикторов. Целью диссертационного исследования является проведение комплексного клинико-генетического анализа опорно-двигательного аппарата у молодых лиц с гипермобильностью суставов и дисплазией соединительной ткани для улучшения диагностики и классификации.

Достоверность и новизна результатов

Достоверность результатов диссертационной работы, выполненной Ахияровой К.Э., определена репрезентативностью выборки исследованных

пациентов и соответствием структуры исследования поставленным задачам. Для анализа данных и оценки достоверности результатов применялись современные методы статистической обработки биомедицинских данных.

Впервые был проведен поиск молекулярно-генетических предикторов ГМС, ДСТ и минеральной плотности костной ткани у молодых лиц, а именно поиск ассоциации полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани (*ADAMTS5*, *VDR*, *BMP*, *TNXB*, *TRPM6*, *GDF5* и *LUM*).

Впервые для группы ГМС был применен метод исследования минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и количественного состава тела с использованием рентгеновской денситометрии по программе Total Body («Все тело»). Также впервые выполнен анализ композитного состава тела и его влияния на минеральную плотность костной ткани и риск переломов при минимальной травме у молодых лиц. Также для данной когорты пациентов была проведена оценка болевого синдрома в позвоночнике и суставах, в том числе в зависимости от уровня минеральной плотности костной ткани. С целью фенотипирования ГМС впервые применялся кластерный анализ.

Полученные результаты демонстрируют научную новизну и высокий уровень достоверности, а также обладают потенциалом для интеграции в повседневную клиническую практику.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации в данной диссертации обоснованы и аргументированы, демонстрируя высокую степень достоверности. Выводы и рекомендации логично следуют из содержания исследования и сформулированы точно и лаконично. Ключевые положения работы имеют научное и практическое значение. Научные положения и практические рекомендации, разработанные Ахияровой К.Э., успешно применяются в диагностике и лечении пациентов и внедрены в клиническую практику Клиники Башкирского государственного медицинского университета.

Научно-практическое значение полученных результатов

В России исследования, направленные на поиск молекулярно-генетических маркеров ГМС, носят фрагментарный характер, в Республике Башкортостан они ранее не проводились. Анализ полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, выявил ассоциации, которые могут быть использованы для оценки риска развития ГМС, ДСТ и ассоциированных состояний при создании диагностических панелей. Был разработан способ прогнозирования развития плоскостопия у молодых лиц.

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

Данные о минеральной плотности костной ткани у молодых лиц единичны, поэтому выявленные значения пиковой костной массы могут служить ориентиром для определения ее нормальных возрастных показателей.

Полученные в данной научной работе данные расширяют представления о генетических аспектах, клинических особенностях ГМС и ДСТ, а также о возможном вкладе их в патологию опорно-двигательного аппарата у молодых лиц.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК, 4 из которых входят в базу данных Scopus. Зарегистрирован 1 патент на изобретение RU 2784354 C1, 23.11.2022. Заявка № 2022112311 от 06.05.2022.

Результаты исследования были доложены на конференции Европейского общества кальцинированных тканей (European Calcified Tissue Society, Хельсинки, Финляндия, 2022), на 87-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2022), Национальном Конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2022), Всероссийском терапевтическом

конгрессе с международным участием (Санкт-Петербург, 2023), Евразийском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2023), II Международном Евроазиатском форуме врачей внутренней медицины (Уфа, 2023).

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.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Ахияровой К.Э. состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы и трех приложений. Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста и иллюстрирована 21 таблицей и 9 рисунками. Указатель литературы содержит 245 источников, из которых 207 работ зарубежных авторов.

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

В первой главе представлен комплексный анализ литературных данных о соединительной ткани, а также об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани.

Глава «Материалы и методы» включает в себя описание основных этапов исследования, характеристики когорт, включенных в исследование, а также примененных клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования и способов их обработки. В общей выборке и в сформированных группах была проведена оценка клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата, проведена рентгеновская денситометрия с определением

композиционного состава тела в режиме Total body, оценка факторов, влияющих на костный метаболизм с применением специально разработанного опросника, поиск молекулярно-генетических предикторов гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани, фенотипирование методом кластерного анализа.

Третья глава состоит из 6 разделов, где поэтапно описываются полученные данные, касающиеся клинических, инструментальных, молекулярно-генетических аспектов гипермобильности суставов.

В разделе 3.1. описаны клинические проявления влияния ГМС на опорно-двигательный аппарат, в частности болевой синдром. Подробно описаны характеристики болевого синдрома, такие как интенсивность, частота и локализация, а также ассоциации с МПКТ. У части обследуемых в общей выборке были выявлены переломы при минимальной травме, был проведен поиск их предикторов. Болевой синдром ассоциировался с наличием ДСТ и снижением Z - критерия ниже порога -1,0. Переломы при минимальной травме у лиц с нормальными значениями МПКТ ассоциировались со снижением количества жировой массы.

В разделах 3.2 и 3.3 приведены результаты исследования минеральной плотности костной ткани и композиционного состава в общей выборке, у лиц с ГМС и ДСТ. Не было выявлено статистически значимых различий в уровнях минеральной плотности костной ткани и в композиционном составе в группах с гипермобильностью суставов, дисплазией соединительной ткани и контроле.

В разделе 3.4 приведены результаты анализа частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ у лиц с различной выраженностью гипермобильности суставов. У 8,4% лиц с гипермобильностью суставов выявлена в изолированном варианте. Показано, что у лиц с гипермобильностью суставов значимо чаще встречаются скелетные (гиперкифозы, гиперлордозы, долихостеномелия, хруст в суставах) и висцеральные (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, птозы, миопия тяжелой степени, гипотензия) признаки дисплазии соединительной ткани. Также гипермобильность суставов в целом была ассоциирована с гиперэластичностью кожи, гипермобильность суставов

тяжелой степени – с наличием келоидных рубцов.

В разделе 3.5 представлены результаты поиска молекулярных маркеров гипермобильности суставов, дисплазии соединительной ткани, минеральной плотности костной ткани и количественного состава тела. Гипермобильность суставов ассоциировалась с полиморфными вариантами генов *BMP5* и *ADAMTS5*, дисплазия соединительной ткани с полиморфными вариантами гена *GDF5*. Сочетанный вариант гипермобильности суставов и дисплазии соединительной ткани ассоциировался с полиморфным вариантом 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. Выделено три кластера пациентов: первый кластер включает в себя гипермобильность суставов, гиперкифозы/гиперлордозы, низкий индекс массы тела и может соответствовать кифосколиотическому подтипу синдрома Элерса-Данло, второй – гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, низкий индекс массы тела – классическому подтипу синдрома Элерса-Данло, третий – без гипермобильности и признаков дисплазии соединительной ткани.

В четвертой главе полученные результаты обсуждаются с учетом актуальных данных литературы и результатов других исследователей.

Заключение четко и структурированно отражает основные полученные результаты исследований, представленные также в положениях, выносимых на защиту и выводах.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Вопросы по диссертационной работе

1. Влияет ли гипермобильность суставов на метаболизм соединительной ткани и как Вы можете объяснить полученные результаты?
2. Почему композиционный состав тела оценивался для мужчин и для женщин вместе, а не отдельно?

