

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, заведующего лабораторией молекулярной патологии пищеварения, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ляминой Светланы Владимировны на диссертационную работу Еловской Алины Алексеевны на тему «Патогенетическое обоснование ортодонтической стратегии у детей с терминальной стадией хронической болезни почек» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.7 – Стоматология, 3.3.3 – Патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационной работы Еловской Алины Алексеевны не вызывает сомнений и обусловлена необходимостью междисциплинарного подхода к реабилитации детей с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП). ХБП у детей представляет собой не только проблему утраты фильтрационной функции почек, но и сложный каскад системных метаболических расстройств, ключевым из которых являются минеральные и костные нарушения, выявляемые более чем у 90% пациентов данной категории. Критическое значение имеет тот факт, что минеральные и костные нарушения начинают развиваться уже с 3-й стадии заболевания и выявляются более, чем у 90% пациентов с ХБП. Хроническая уремия запускает механизмы вторичного гиперпаратиреоза, нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза и дефицита активных метаболитов витамина D, приводя к глубокой дезорганизации костного ремоделирования. В условиях тХБП костная ткань челюстей, характеризующаяся высоким уровнем метаболизма, становится мишенью для патологических изменений. Это создаёт уникальные патофизиологические условия для ортодонтического лечения, требующие разработки персонализированных подходов, учитывающих индивидуальные особенности костного ремоделирования. На сегодняшний день отсутствуют стандартизированные подходы к ортодонтической коррекции у данной категории пациентов, не определены объективные критерии начала лечения с учетом нарушений костного метаболизма и у детей с терминальной стадией ХБП. Особенно важным представляется поиск неинвазивных методов мониторинга состояния костной ткани. В этой связи исследование альтернативных биологических жидкостей (ротовой и зубодесневой) для детекции биомаркеров костного метаболизма открывает новые диагностические возможности. Инновационный подход позволит учитывать индивидуальные особенности ремоделирования костной ткани при системной патологии. Вышесказанное подтверждает необходимость поиска вариантов оптимизации ортодонтического лечения у детей с

терминальной стадией хронической болезни почек, чему и посвящено исследование А.А. Еловской.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов подтверждается адекватным подбором современных стандартизированных методик, репрезентативной выборкой и статистической обработкой полученных результатов, глубоким анализом и логичной интерпретацией полученных данных. Исследование представлено объемным клинико-лабораторным анализом с современной статистической обработкой полученных результатов. Значимым вкладом в научную и клиническую практику является разработка и внедрение индекса ремоделирования кости, на который автором был зарегистрирован патент. Выводы, сформулированные в диссертации, базируются на основе полученных результатов исследования, обладают достоверностью, что подтверждается 14 печатными работами, в числе которых 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 3 иные публикации по результатам исследования, 3 свидетельства о государственной регистрации, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них – 1 зарубежная конференция). Статьи полностью соответствуют теме диссертационного исследования и отражают его содержание.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Выверенный дизайн исследования и детализированный статистический анализ данных обосновывает достоверность полученных результатов.

Автором впервые проведен сравнительный анализ нарушений ЗЧС у детей с терминальной стадией ХБП до и после трансплантации, выделены основные варианты патологий, частота встречаемости и тяжесть их проявлений, оценена нуждаемость в ортодонтической коррекции, определены и обоснованы диагностические мероприятия с учетом состояния костной ткани.

Еловской А.А. впервые был проведен сравнительный анализ структурных изменений височно-нижнечелюстного сустава по данным конусно-лучевой компьютерной томографии и ультразвукового исследования у детей с ХБП и без патологии почек. Это позволило установить высокую диагностическую ценность ультразвукового исследования, как метода первичного скрининга и его использование для динамической оценки патологии височно-нижнечелюстного сустава у исследуемой когорты пациентов на этапах диагностики и ортодонтического лечения. Это позволяет минимизировать лучевую нагрузку и обеспечить динамическое наблюдение в ходе ортодонтического лечения, что особенно значимо для педиатрической практики.

Впервые показана взаимосвязь между рентгенологической плотностью костной ткани, изменением биомаркеров костного метаболизма в различных биологических жидкостях и состоянием почечной функции по данным скорости клубочковой фильтрации.

Важным аспектом научной новизны является интеграция стоматологических (ортодонтических) и патофизиологических подходов к изучению проблемы. Работа Еловской А.А. находится на стыке двух специальностей, что обеспечивает комплексное понимание патогенетических механизмов нарушений зубочелюстной системы при системной патологии. Автором впервые с позиций патофизиологии обоснованы принципы и методы ортодонтической диагностики и на основании ключевой роли в патогенезе нарушений костного ремоделирования у детей с ХБП были предложены альтернативные диагностические биомаркеры – дезоксипиридинолин и остеокальцин.

Еловская А.А. разработала новый патогенетически обоснованный персонализированный подход к диагностике состояния костной ткани у детей с терминальной стадией ХБП на основе изменений содержания биомаркеров дезоксипиридинолина и остеокальцина, которые легли в основу индекса ремоделирования кости. Впервые показано, что повышение дезоксипиридинолина в моче и остеокальцина в зубодесневой жидкости коррелирует с рентгенологической плотностью костной ткани и скоростью клубочковой фильтрации, что позволяет использовать эти показатели для стратификации риска и персонализации ортодонтической стратегии. Особое значение имеет выбор оптимальных биологических сред для детекции каждого биомаркера: DPD — в моче, ОС — в зубодесневой жидкости, что повышает чувствительность и специфичность диагностики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведённое исследование расширяет представления о нарушениях развития ЗЧС у детей с терминальной стадией ХБП и уточняет изменения костного метаболизма у данной когорты пациентов. В исследовании Еловской А.А. оценена диагностическая и прогностическая значимость новых биомаркеров ремоделирования костной ткани, определены оптимальные среды для их детекции.

С фундаментальной точки зрения, работа в значительной мере расширяет представления о механизмах ремоделирования костной ткани при системной патологии и вкладе локальных факторов (ротовой жидкости, зубодесневой жидкости) в отражение процессов костного метаболизма. Установленные корреляции между системными показателями почечной функции (СКФ), биомаркерами костного обмена и локальными изменениями челюстных костей вносят вклад в понимание патогенеза минерально-костных нарушений при ХБП.

Практическая значимость работы заключается в возможности применения разработанных подходов в реальной клинической практике:

разработанный индекс ИРК позволяет объективизировать принятие решения о начале активного ортодонтического лечения, выборе силы ортодонтической аппаратуры и интервалов между активациями у детей с нарушенным костным метаболизмом;

комплексная оценка биомаркеров костного метаболизма может служить дополнительным критерием эффективности нефропротективной и заместительной терапии, а также контроля минерально-костных нарушений.

Для организаторов здравоохранения: внедрение УЗИ-диагностики ВНЧС и определения биомаркеров в неинвазивных биожидкостях снижает потребность в проведении повторных КЛКТ- исследований, что уменьшает лучевую нагрузку на пациентов и снижает экономические затраты.

Оценка содержания и оформления диссертации

Работа написана в традиционном монографическом стиле, изложена на 164 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения.

Результаты исследований проиллюстрированы 55 рисунками и 22 таблицами. Иллюстративный материал значительно дополняет и облегчает восприятие описанных результатов. Список литературы включает 176 источников, что свидетельствует о глубоком погружении автора в проблему и тщательный анализ исследований других авторов в данной научной области.

Обзор литературы посвящен фундаментальному изучению патогенеза минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек, ремоделированию костной ткани, механизмам и клиническим проявлениям зубочелюстных аномалий, ассоциированных с ХБП и существующим методам их лечения.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн клинической и лабораторной части научной работы. Детально описаны все методы исследования, использованные в ходе выполнения научной работы. Подробно описаны методики статистического анализа полученных данных.

Особенности стоматологического статуса и состояние ЗЧС у детей с терминальной стадией ХБП описаны в третьей главе. Объективные данные клинического обследования подтверждались результатами фотометрического и цефалометрического анализа, а также данными ультразвукового исследования и конусно-лучевой компьютерной томографии, что позволило в полной мере оценить общий стоматологический и ортодонтический статус, а также состояние височно-нижнечелюстного сустава.

В четвертой главе представлены результаты патогенетического анализа биомаркеров костного метаболизма у детей с терминальной стадией ХБП и сопоставление с показателями минеральной плотности кости по данным клинико-

рентгенологического анализ. Особое внимание уделено поиску новых наиболее чувствительных биомаркеров к изменениям костного метаболизма и поиску оптимальной биологической среды для их последующей детекции.

В пятой главе автор описывает разработку индекса ремоделирования кости, который был положен в основу программы принятия врачебных решений по стратегии ортодонтического лечения у детей страдающих хронической болезнью почек. Данная глава в полной мере доказывает практическое значение диссертационного исследования.

В заключении диссертации автор последовательно анализирует и обобщает полученные результаты согласно поставленным задачам исследования и обосновывает необходимость персонифицированного подхода к ортодонтическому лечению детей с терминальной стадией хронической болезни почек.

Существенных замечаний и возражений по содержанию, структуре работы, формулировке цели, задач исследования, основных положений, количеству и качеству анализируемого материала, интерпретации результатов исследования и сделанных на основании этого выводов нет.

Однако при знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов, которые задаются мной с целью научной дискуссии:

1. Почему именно ортодонтическое лечение требует отдельного патофизиологического обоснования у пациентов с терминальной стадией ХБП?
2. Дезоксиридинолин (DPD) в моче — системный маркер костной резорбции, отражающий процессы во всём скелете, а не только в челюстных костях. Остеокальцин также является системным маркером костеобразования, хотя его определение в зубодесневой жидкости может отражать локальные процессы. Насколько обоснованно использование соотношения системного маркера (DPD в моче) и потенциально локального (ОС в ЗДЖ) для расчёта ИРК? Не является ли более корректным сопоставление маркеров, определённых в одной биологической среде?
3. В группы исследования 2 и 3 включены дети после трансплантации почки. В первые 6 месяцев после операции применяются высокие дозы иммуносупрессантов, что существенно влияет на костный метаболизм. Кроме того, восстановление функции почечного трансплантата происходит постепенно. Анализировалась ли динамика изменений биомаркеров и ИРК в зависимости от времени, прошедшего после трансплантации? Существуют ли временные «окна возможностей» для начала ортодонтической коррекции с точки зрения оптимального баланса между функцией трансплантата и состоянием костной ткани?
4. Каковы практические рекомендации по частоте мониторинга биомаркеров костного метаболизма в динамике ортодонтического лечения? Существуют ли критические значения ИРК, при которых лечение следует приостановить?

Перечисленные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертация Еловской Алины Алексеевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации выбора стратегии ортодонтической коррекции у детей с терминальной стадией ХБП на основе патофизиологического анализа биомаркеров костного метаболизма, имеющей существенное значение для стоматологии и патологической физиологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692 /Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.7. Стоматология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент

Заведующий лабораторией молекулярной патологии пищеварения, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук

(3.3.3 Патологическая физиология;

3.1.18 Внутренние болезни), доцент

Лямина Светлана Владимировна

«16» ноября 2025

127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тел.: 8 (495) 609-67-00; e-mail: info@rosunimed.ru

Электронный адрес организации: www.rosunimed.ru

Подпись доктора медицинских наук Лямина Светлана Владимировны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

