

“Утверждаю”

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Д.б.н., проф. РАН Д.В. Ребриков



12

20 *21* г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса» выполнена на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Кондрашов Артем Александрович обучался в аспирантуре, а в дальнейшем работал на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ассистента кафедры.

В 2009 г. Кондрашов А.А. окончил с отличием Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации с присуждением квалификации врача по специальности «лечебное дело». В 2011 году окончил ординатуру по специальности «терапия» на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В 2014 году окончил очную аспирантуру в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2014 году Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Шостак Надежда Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения диссертационной работы на тему «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса» принято следующее заключение:

Актуальность исследования

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное (иммуновоспалительное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни. РА относится к заболеваниям с относительно высокой распространенностью в популяции: поражает около 1% населения, пик заболеваемости приходится на 40-50-летний возраст. Заболеваемость у мужчин остается стабильной в возрасте 30-50 лет и повышается лишь после 50 лет. Несмотря на ранее проведенные исследования, посвященные различиям в эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, коморбидных состояниях, течении и подходах к терапии РА в зависимости от пола, исчерпывающие знания о гендерных особенностях все еще недостаточны. Гормональные различия вместе с генетическими и средовыми факторами могут играть важную комплексную роль в предрасположенности иммунной системы к развитию РА. Пониженные уровни таких андрогенов, как тестостерон, дигидротестостерон и дегидроэпиандростерон отмечены как у мужчин, так и у женщин с РА. Помимо прямого патогенетического воздействия половых гормонов на иммунную систему, пол человека может косвенно способствовать увеличению заболеваемости РА за счет повышения восприимчивости к влиянию факторов окружающей среды и/или поведенческих факторов. Кроме того, было продемонстрировано, что

хронические заболевания могут иметь различное течение, потенциально изменяющее бремя заболевания в зависимости от пола пациента.

Известно, что при РА наряду с изменениями в субхондральной костной ткани происходит изменение костного метаболизма в целом за счет увеличения выработки провоспалительных цитокинов и/или за счет гормонально-опосредованных механизмов, что приводит к развитию как локального, так и генерализованного (системного) остеопороза (ОП). Помимо традиционных факторов риска развития ОП у пациентов с РА обсуждается ряд важных дополнительных факторов костных потерь: длительный анамнез заболевания, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), высокая активность воспалительного процесса, снижение физической активности (инвалидность), неадекватное лечение, а также длительная терапия глюкокортикоидами. Однако большинство имеющихся данных, посвященных особенностям костного ремоделирования и развития ОП у пациентов с РА, получены на женской популяции.

Таким образом, недостаточное количество опубликованных исследований в зарубежной и отечественной литературе, посвященных изменению композиционного состава тела у лиц мужского пола с РА с учетом андрогенного статуса, обуславливает высокую актуальность представленной работы.

Связь с планом научных работ

(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Диссертационная работа А.А. Кондрашова выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (по направлению ПНР №2 «Персонализированная медицина» раздела 22 – «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний»).

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов

Кондрашов А.А. проанализировал данные литературы, посвященной проблеме диссертационного исследования. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, разработан протокол исследования по проблеме ревматоидного артрита у мужчин с учетом андрогенного статуса, а также композиционного состава тела и карта обследования пациентов. Автором самостоятельно проведена работа с амбулаторными картами пациентов для отбора и включения в исследование. Все включенные в исследование пациенты с РА были осмотрены лично автором в соответствии с протоколом исследования. Заполнена электронная база данных. Лично автором проведена статическая обработка данных и интерпретация полученных результатов. Кондрашов А.А. лично провел статистический анализ результатов исследования с помощью статистических программ MS EXCEL, IBM SPSS Statistica 26.

Автором сделаны выводы и даны практические рекомендации. Автор провел работу по внедрению результатов исследования в педагогический процесс и клиническую практику. Автором лично и в соавторстве подготовлены и опубликованы научные статьи по материалам диссертационного исследования.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации проверены в работе Московского городского ревматологического центра и ревматологического отделения ГБУЗ г. Москвы ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы.

Степень научной новизны

В представленной диссертационной работе Кондрашова А.А. описаны клиничко-лабораторные особенности течения РА у мужчин на современном этапе. Впервые на российской популяции пациентов с РА мужского пола в возрасте 50-70 лет проведено комплексное клиничко-лабораторное изучение андрогенного статуса в зависимости от течения заболевания. Впервые у больных РА мужского пола для скрининга возрастного андрогенного дефицита (ВАД) использован опросник AMS, который выявил корреляционную связь с индексом функциональных нарушений по опроснику оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ) и показателями качества жизни по опроснику Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36).

На основании проведенного комплексного клиничко-инструментального и лабораторного обследования впервые показано, что 48,9% пациентов с РА мужского пола в возрасте 50-70 лет имеют низкую тощую массу/пресаркопению, которая ассоциируется с ВАД и высокой активностью заболевания.

Кондрашовым А.А. впервые изучено влияние изменений андрогенного статуса (повышение глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), снижение уровня общего и свободного тестостерона) и композиционного состава тела (снижение мышечной массы) на качество жизни и мужское здоровье больных РА в возрасте 50-70 лет.

Практическая значимость

Разработан гендерно-ориентированный подход для диагностики и лечения РА у лиц мужского пола. Привлечено внимание, что у пациентов мужского пола с РА в возрасте старше 50 лет в качестве скрининга для выявления симптомов ВАД и отбора пациентов для последующего проведения лабораторного обследования может быть использован опросник

AMS. Выявлены особенности андрогенного статуса у мужчин с РА в возрасте 50-70 лет (повышение ГСПГ, снижение концентрации свободного и биодоступного тестостерона), что необходимо учитывать при разработке программ персонализированной терапии. в представленной диссертационной работе выделены факторы риска развития ОП у мужчин с РА: низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ), курение, прием глюкокортикоидов, ВАД, низкий уровень витамина D.

Описаны особенности «мужского ОП при РА»: преимущественное снижение МПКТ в шейке бедренной кости, степень костных потерь в проксимальном отделе бедра в целом и поясничном отделе позвоночника усиливается на фоне приема глюкокортикоидов. При наличии ВАД отмечено более выраженное снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника, что можно использовать для разработки подходов к терапии на междисциплинарном уровне (врач-ревматолог, невролог, терапевт, травматолог).

Показано, что расчет индивидуальной вероятности низкотравматических переломов с использованием калькулятора FRAX не позволяет учитывать наличие у мужчин с РА одновременно несколько факторов риска вторичного ОП – непосредственно сам РА и ВАД, что создает предпосылки к разработке новых методов расчета вероятности переломов.

При сопоставлении характера и выраженности болевого синдрома в спине при РА у мужчин с данными рентгеноморфометрического анализа грудного и поясничного отделов позвоночника показано, что у пациентов с остеопеническим синдромом наиболее часто изменения выявляются на уровне нижнегрудных тел позвонков, а в клинической картине превалирует чувство усталости в спине.

Ценность научных работ соискателя

Полученные результаты диссертационной работы имеют высокую научную и практическую ценность. На основании научных исследований

показано, что пациентам мужского пола с РА в возрасте 50 лет и старше для выявления возрастного андрогенного дефицита необходимо использовать опросник по симптомам старения у мужчин (AMS) и определять концентрацию общего тестостерона и ГСПГ в сыворотке крови, а также уровень свободного тестостерона расчетным способом. Доказано, что для своевременной диагностики остеопенического синдрома у мужчин с РА необходимо включать в программу обследования денситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, независимо от длительности, активности и стадии заболевания. Исследование композиционного состава тела с использованием денситометрии по программе «Whole body» и определением мышечной массы рекомендуется выполнять всем пациентам мужского пола с РА старше 50 лет в связи с высокой частотой остеосаркопении, особенно при наличии ВАД, высокой активности заболевания и выраженными функциональными нарушениями по опроснику HAQ.

Результаты определения композиционного состава тела у больных РА мужского пола могут быть использованы при разработке индивидуальных программ реабилитации, направленных на поддержание мышечной (тощей) массы и профилактику падений. Научная работа открыла необходимость дальнейшего изучения циркадного ритма уровня андрогенов, его взаимосвязи с изменением композиционного состава тела, а также особенностей течения РА у мужчин.

Внедрение полученных результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу ревматологического отделения ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №1 им Н.И. Пирогова ДЗМ». Полученные данные используются также в учебном процессе – при чтении лекций, на практических занятиях для студентов, ординаторов, аспирантов, включены в лекционный курс и семинарские занятия по программам дополнительного профессионального образования по

специальности «ревматология» (профессиональная переподготовка, повышение квалификации врачей по специальности «ревматология»), реализуемых на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, при проведении школ для пациентов с РА и ОП.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Основные положения диссертационной работы А.А. Кондрашова отражены в 14 публикациях, в том числе в 6 статьях, опубликованных в отечественных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. Кондрашов, А. А. Композиционный составу тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса / А. А. Кондрашов, Н. А. Шостак // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59. – № 6. – С. 700-707.
2. Кондрашов, А. А. Минеральная плотность костной ткани и андрогенный статус у мужчин при ревматоидном артрите // А. А. Кондрашов, Н. А. Шостак // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 12. – С. 80-87.
3. Шостак, Н. А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике / Н. А. Шостак, А. А. Мурадянц, А. А. Кондрашов // Клиницист. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 10-14.
4. Мурадянц, А. А. Остеопороз у больного мужского пола с ревматоидным артритом (клиническое наблюдение) / А. А. Мурадянц, Н. А. Шостак, А. А. Кондрашов // Клиницист. – 2014. – № 1. – С. 71-76.

Рекомендации диссертации к защите с учётом научной зрелости соискателя

На заседании заслушали двух внутренних рецензентов – профессора кафедры, д.м.н. Аксенову Ангелину Васильевну, профессора кафедры, к.м.н. Клименко Алесю Александровну.

Рецензентами было подчеркнито, что диссертационная работа Кондрашова Артема Александровича представляет большой интерес, как в научном плане, так и в практическом здравоохранении.

Положительная оценка диссертации, вытекающая из ее актуальности, достоверности полученных данных, обоснованных выводов и практических рекомендаций позволяют отметить теоретическую и практическую значимость исследования. Кондрашов А.А. является исследователем, проявившим при выполнении работы глубину теоретических знаний, творческий подход к решению поставленных задач, высокий профессионализм. По своим профессиональным и моральным качествам Кондрашов А.А. заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа соответствует специальности 3.1.27 Ревматология.

Постановили:

Таким образом, диссертационная работа А.А. Кондрашова «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Шостак Надежды Александровны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – изучение особенностей ревматоидного артрита у лиц мужского пола с учетом андрогенного статуса, имеющей существенное значение для специальности 3.1.27 Ревматология.

Диссертация «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса», выполненная Кондрашовым Артемом Александровичем, рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 Ревматология.

Заключение принято на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета и научно-исследовательской лаборатории ревматических заболеваний кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Присутствовало на заседании 22 человека, проголосовали 22 человека. Результаты голосования: "за" – 22 чел., "против" - нет, "воздержалось" - нет, протокол № 6 от "14" декабря 2021 г.

Председатель конференции:

Д.м.н., профессор
кафедры факультетской терапии
им. академика А.И. Нестерова ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России



Логинова Татьяна Константиновна

