

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Лесняк Ольги Михайловны на диссертационную работу Кондрашова Артема Александровича «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология

Актуальность выполненного исследования

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое распространенное системное воспалительное заболевание суставов, других органов и систем, в 2-3 раза чаще встречающееся у женщин. Это определяет преимущественное внимание врачей и исследователей к женской части пациентов с РА. Работ, изучающих особенности течения РА у мужчин, крайне мало. Этот факт делает чрезвычайно актуальным исследование, выполненное А.А.Кондрашовым, основанное на комплексном подходе к оценке здоровья мужчин, больных РА. Высокая частота остеопороза и ассоциированных с ним переломов при РА, зачастую не ассоциированная с приемом глюкокортикоидов, хорошо документирована. Однако оценка состояния костной ткани у больных РА в основном проводилась на смешанных группах пациентов с преобладанием лиц женского пола, и только в единичных работах исследование затрагивало изолированно мужчин с РА. Вместе с тем, частота остеопороза у мужчин с РА сопоставима с распространенностью остеопороза у женщин с РА и может достигать до 21–23%. И, если вклад активности основного заболевания и приема глюкокортикоидов в развитие остеопороза при РА хорошо известен и описан, мы еще очень мало знаем о вкладе андрогенного дефицита в это состояние. Также плохо изучены взаимоотношения между андрогенным дефицитом, активностью и особенностями течения РА, состоянием мышечной и жировой ткани,

функциональными нарушениями и качеством жизни у мужчин с РА.

Таким образом, изучение гендерных особенностей течения РА у мужчин, клинических и лабораторных аспектов андрогенного дефицита у мужчин с РА и их взаимосвязь с активностью РА, его лечением, состоянием костной ткани и фосфорно-минерального обмена, композиционным составом тела и качеством жизни определяют актуальность диссертационной работы А.А.Кондрашова.

Новизна научных положений

Научная новизна диссертационной работы Кондрашова А.А. не вызывает сомнений. Впервые на российской популяции пациентов с РА мужского пола в возрасте 50-70 лет проведено комплексное клинико-лабораторное изучение андрогенного статуса с использованием опросника AMS для выявления возрастного андрогенного дефицита и лабораторных параметров, отражающих уровни половых гормонов в сыворотке крови. Доказана высокая частота андрогенного дефицита у мужчин с РА, не зависящего от возраста, и его ассоциация 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)*. Представлены особенности течения «мужского» РА. Доказана роль курения в развитии внесуставных проявлений РА. Впервые показано, что 48,9% пациентов с РА мужского пола в возрасте 50-70 лет имеют низкую тощую массу/пресаркопению, которая ассоциируется с андрогенным дефицитом, высокой активностью заболевания, функциональными нарушениями и дефицитом витамина D.

Автором показана возможность применения опросника возрастных симптомов мужчины у больных РА как скринингового метода выявления возрастного андрогенного дефицита.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертационной работе

Обоснованность научных положений, выводов и практических

рекомендаций диссертации А.А.Кондрашова базируется на достаточном количестве обследованных пациентов (96 больных РА мужского пола в возрасте 50-70 лет с достоверно установленным диагнозом РА и длительностью заболевания более года) и наличием контрольной группы (30 условно здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту) в рамках комбинированного («случай-контроль» и поперечное) наблюдательного исследования.

В работе использованы современные методы обследования, в том числе клиническая оценка с использованием валидированных индексов активности РА, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, являющаяся «золотым» стандартом определения минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела, рентгеноморфометрия позвоночника, современные лабораторные методы оценки андрогенного статуса, маркеров костного метаболизма и фосфорно-кальциевого обмена с витамином D.

Все положения диссертации, выводы и практические рекомендации обоснованы и непосредственно вытекают из данных, полученных соискателем в работе. Статистические методы обработки представлены на высоком уровне, что также обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций. Даны практические рекомендации, которые могут быть внедрены в работу ревматологических стационаров и амбулаторный специализированный прием пациентов с РА, а также в учебный процесс. Результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах ВАК, в международных изданиях, представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных научных конференциях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные А.А.Кондрашовым данные имеют научную и практическую ценность. Автором доказана высокая частота (87,5%) клинических и лабораторных признаков андрогенного дефицита у мужчин с РА, которые, в отличие от ожидаемого, не коррелировали с возрастом, но существенно снижали качество жизни. Это необходимо учитывать при разработке программ

персонализированной терапии у мужчин с РА в возрасте 50-70 лет. Другими особенностями «мужского» РА были частый дебют с поражения крупных суставов, высокая частота курения (58%), низкий риск переломов по FRAX, несмотря на высокую частоту остеопороза и остеопении, а также компрессионных переломов тел позвонков. Интересно, что, как и андрогенный дефицит, низкая минеральная плотность кости не коррелировала с возрастом, при этом они были ассоциированы друг с другом. Таким образом, автором были выделены несколько ключевых параметров, определяющих ведущие аспекты здоровья у мужчин с РА. Это – активность РА, влияющая на функциональное состояние пациента и его мышечную ткань, а также ассоциирующаяся с низким уровнем витамина D; прием глюкокортикоидов (снижение костной резорбции и костеобразования, повышение жировой массы, снижение минеральной плотности кости и снижение уровня витамина D); андрогенный дефицит, который, в свою очередь, ассоциируется с приемом глюкокортикоидов, снижением плотности кости и мышечной массы, а также снижением качества жизни пациентов. Перечисленные находки исследования ложатся в основу понимания места каждого из этих параметров в сложном взаимодействии самого заболевания, его последствий и побочных эффектов лечения. Чрезвычайно важно, что автором показана отрицательная корреляция между суточной дозой глюкокортикоидов и значениями общего, свободного и биодоступного тестостерона, что открывает возможности предупреждения развития андрогенного дефицита (или, как минимум, его тяжести) при своевременном снижении дозы гормонов.

Достоинством работы явился целенаправленный поиск компрессионных деформаций тел позвонков, который позволил у большого числа пациентов найти ранее недиагностированные переломы, что подчеркивает важность активной позиции клиницистов в получении всестороннего представления о пациенте. Автором также выделены несколько фенотипов композиционного состава тела, преобладающими из которых были остеосаркопеническое ожирение (25%), остеопеническое ожирение (21,6%) и остеопеническая

саркопении (14,8%). В работе установлено, что низкая тощая масса является важным индикатором активности РА и ассоциируется с повышенным риском падений, переломов и снижением качества жизни, что можно использовать для создания индивидуальных программ реабилитации больных РА мужского пола.

В диссертационном исследовании показана возможность использовать опросник возрастных симптомов мужчин (AMS) у пациентов мужского пола с РА в возрасте старше 50 лет в качестве скрининга для выявления симптомов возрастного андрогенного дефицита и отбора пациентов для последующего проведения лабораторного обследования.

Результаты представленных исследований внедрены в практику работы Московского городского ревматологического центра и ревматологического отделения ГБУЗ г. Москвы ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ и используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, разработке его дизайна, создании электронной базы данных, проведении анализа современных литературных источников по изучаемой проблеме, обследовании и ведении пациентов, сборе, систематизации и статистической обработке данных, заполнении исследовательской документации, интерпретации полученных клинко-инструментальных и лабораторных методов обследования, написании текста диссертации и в подготовке и публикации лично и в соавторстве научных статей по теме диссертации.

Общая характеристика работы

Диссертант логично выстроил диссертационную работу, четко ее структурировал и дополнил достаточным количеством рисунков и таблиц, которые облегчают восприятие диссертации.

Во введении представлены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Методические подходы к решению поставленной цели исследования информативны и обоснованы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком. Используются в большинстве свежие литературные источники, имеющие непосредственное отношение к предмету исследования, освещающие как теоретические, так и научно-практические вопросы, что свидетельствует о глубоком анализе и проработке имеющейся современной литературы автором по изучаемой проблеме. Обзор литературы заканчивается кратким заключением с выделением спорных и нерешенных проблем.

Во второй главе представлены критерии включения/невключения в исследование, подробно описан дизайн исследования, одобренный локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, показана клиническая характеристика больных, методы исследования. Для анализа использованы корректные современные методы статистической обработки с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS Statistics 26.

Третья глава состоит из нескольких частей и представляет собой непосредственно результаты исследования. В первой части автор подробно анализирует особенности течения РА у мужчин на современном этапе, включая качество жизни и выраженность функциональных нарушений. Вторая часть посвящена оценке андрогенного статуса: выраженности симптомов старения у мужчин по данным опросника AMS и анализу лабораторных показателей андрогенов (глобулин, связывающий половые гормоны, общий и свободный тестостерон), а также их взаимосвязи с основными клинико-лабораторными характеристиками РА. В третьей части описываются изменения композиционного состава тела у больных РА мужского пола, проводится анализ их взаимосвязи с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками РА и с учетом показателей андрогенного статуса. На

основании изменений композиционного состава тела автором были описаны фенотипы. В четвертой части представлена оценка лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма, оценка факторов риска остеопороза и переломов и риска переломов с использованием калькулятора FRAX. Заключительная часть данной главы посвящена оценке болевого синдрома в спине у пациентов с РА, его структуре и сопоставлению клинических характеристик с данными рентгеноморфометрического анализа. В этой же главе автор привел три клинических примера, иллюстрирующих основные положения работы.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ полученных соискателем результатов в сопоставлении с данными, опубликованными в зарубежной и отечественной литературы. Сравнительный анализ проведен на высоком уровне и подтверждает достоверность полученных результатов.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам исследования. Практические рекомендации, выдвинутые автором, полностью соответствуют данным изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Список литературы включает 339 источников, в том числе 44 отечественных и 295 иностранных.

Автореферат Кондрашова А.А. полностью отражает все основные положения диссертации и оформлен согласно всем требованиям. Диссертация соответствует специальности 3.1.27. Ревматология.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Публикации полностью отражают основные результаты и выводы диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В процессе ознакомления с диссертацией у оппонента появились вопросы к автору:

- 1) Выявленное в работе снижение основных лабораторных показателей андрогенного статуса у пациентов с РА не зависело от возраста. Показали ли такую же тенденцию возрастные симптомы опросника AMS, отражающие андрогенный дефицит? Означают ли Ваши находки, что симптомы старения у мужчин с РА не зависят от возраста и могут появляться раньше, чем у здоровых мужчин?
- 2) Является ли, по Вашему мнению, андрогенный дефицит у мужчин с РА первичным? Или в его основе лежит активность РА, лечение глюкокортикоидами или другие факторы?

Вопросы заданы в качестве научной дискуссии, их суть не снижает важность проведенной работы и сделанных выводов.

Заключение

Диссертация Кондрашова Артема Александровича «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченное научно-квалификационное исследование. В диссертации содержится решение актуальной задачи ревматологии – изучению особенностей ревматоидного артрита у лиц мужского пола с учетом андрогенного статуса.

Данная работа имеет важное теоретическое и практическое значение, по своему объему и методическому уровню соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации N2842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 18.08.2017 г. №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Кондрашов Артем

Александрович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
по специальности 14.00.39 – ревматология,
профессор, профессор кафедры семейной медицины
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России

О.М. Лесняк

Подпись д.м.н., профессора О.М. Лесняк заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России,
д.м.н., доцент



Е.А. Трофимов

«09» марта 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Телефон: (812) 303-50-00, (965) 814-07-01
Адрес электронной почты: rectorat@szgmu.ru, olga.m.lesnyak@yandex.ru
Сайт: <https://szgmu.ru/>