

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и
развитию регионального здравоохранения
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



А.А. Баранов

«15.07.2022» 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Кондрашова Артем 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 темы диссертационного исследования

Рецензируемая работа посвящена актуальной проблеме – изучению ревматоидного артрита (РА) у лиц мужского пола, включая состояние костной ткани с учетом андрогенного статуса. РА является хроническим иммуновоспалительным системным заболеванием с преимущественным поражением суставов и системными проявлениями, приводящее к ранней инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни, что обуславливает его высокую социально-экономическую значимость. Как и большинство других аутоиммунных заболеваний, РА встречается преимущественно у женщин, в связи с чем большинство имеющихся в литературе данных об этом заболевании получено на женской популяции больных. Работы, посвященные особенностям РА у лиц мужского пола,

немногочисленны и представлены либо небольшими изолированными когортными исследованиями, либо данными, полученными при изучении смешанных групп.

Тяжесть РА во много обусловлена вторичными костно-мышечными потерями в виде снижения минеральной плотности костной ткани с развитием остеопороза (ОП) и ремоделированием скелетной мускулатуры с формированием низкой тощей массы (саркопении). Костно-мышечные потери при РА обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает прогноз у данных больных.

Несмотря на то, что ОП у мужчин в популяции в целом встречается реже, чем у женщин, следует отметить, что остеопоротические переломы у мужчин возникают раньше и обычно сопровождаются более серьезными осложнениями и большей смертностью по сравнению с женщинами, что подтверждает высокую социально-экономическую значимость данной проблемы и для лиц мужского пола. Причины снижения минеральной плотности кости значимо отличаются у мужчин: большое значение приобретает применение глюкокортикоидов, злоупотребление алкоголем, снижение уровня половых гормонов (гипогонадизм или возрастной андрогенный дефицит), а также существенную роль вносят хронические воспалительные заболевания, в том числе и РА. Лишь в единичных работах изучена взаимосвязь дефицита андрогенов с развитием ОП и РА у лиц мужского пола.

В современной литературе также большое внимание уделяется проблеме остеосаркопении у лиц пожилого возраста, поскольку процесс костно-мышечных нарушений идет синхронно и во много раз увеличивает риск падений и низкоэнергетических переломов, инвалидизацию и в итоге существенно снижает качество и сокращает продолжительность жизни. Вместе с тем вопросы диагностики и лечения ОП и саркопении у лиц мужского пола с РА находятся на стадии разработки. В то же время имеются доказательства более частого снижения мышечной массы и развития

саркопении при данном заболевании по сравнению с общей популяцией, что объясняется влиянием цитокинов, снижением функциональной активности, метаболическими нарушениями, приводящими к потере мышечной массы. Вместе с тем сведения о частоте снижения мышечной массы и ее связи с ОП и андрогенным статусом при РА у лиц мужского пола недостаточны.

В этой связи, исследование Кондрашова А.А., посвященное изучению особенностей состояния костной ткани и композиционного состава тела при РА у лиц мужского пола с учетом андрогенного статуса, является современной и актуальной работой, имеющей высокую теоретическую и практическую значимость.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кондрашова А.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры 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.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В настоящей работе на большом клиническом материале (96 пациентов с РА мужского пола) представлены клинико-лабораторные особенности течения РА у лиц мужского пола на современном этапе.

Впервые на российской популяции больных РА мужского пола в возрасте 50-70 лет проведено комплексное клинико-лабораторное изучение андрогенного статуса (использование опросника возрастных симптомов мужчины (AMS), оценка глобулина, связывающего половые гормоны, общего и свободного тестостерона) в зависимости от течения заболевания. Автором показана высокая распространенность андрогенного дефицита, как на основании применения только опросника AMS, так и возрастного

андрогенного дефицита с учетом лабораторных показателей андрогенного статуса. В диссертационной работе установлена корреляционная связь данных опросника AMS с индексом функциональных нарушений по опроснику оценки здоровья HAQ и показателями качества жизни по опроснику SF-36.

В диссертационной работе продемонстрирована высокая частота изменения композиционного состава тела среди больных РА мужского пола старше 50 лет (у 93,2% обследованных), характеризующегося как развитием остеопенического синдрома (в 71,9%), так и снижением мышечной массы (в 48,9% случаев). Автором разработан и представлен алгоритм обследования больных РА мужского пола для диагностики ОП с учетом андрогенного статуса.

Автором впервые описаны фенотипы изменения композиционного состава тела у мужчин при РА, среди которых наиболее часто отмечены остеосаркопеническое и остеопеническое ожирение и остеопеническая саркопения. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о взаимосвязи низкой тощей (мышечной) массы с наличием у пациентов возрастного андрогенного дефицита и высокой активностью заболевания, снижения тощей массы верхних и нижних конечностей, а также индекса аппендикулярной тощей массы с большими значениями по опроснику HAQ и шкалами ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным компонентами, по опроснику SF-36.

Полученные результаты и научные положения диссертации соответствуют области исследования и паспорту научной специальности 3.1.27 Ревматология.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование Кондрашова А.А., несомненно, имеет большую научно-практическую значимость, а его результаты могут быть внедрены в клиническую практику.

Проведенное исследование по оценке композиционного состава тела с учетом андрогенного статуса у лиц мужского пола, страдающих РА,

выполнено в Российской Федерации впервые. Научная и практическая значимость работы заключается в том, что на основании результатов описаны особенности «мужского ОП при РА», характеризующиеся преимущественным снижением минеральной плотности кости в шейке бедренной кости, а также зависимостью костных потерь в проксимальном отделе бедра в целом и поясничном отделе позвоночника, которые усиливаются на фоне приема глюкокортикоидов. В работе показано, что низкая тощая (мышечная) 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.

На основании результатов диссертационной работы рекомендовано использование опросника AMS у больных РА мужского пола старше 50 лет в качестве скринингового метода для выявления симптомов возрастного андрогенного дефицита и отбора пациентов для дальнейшего проведения лабораторного исследования андрогенного статуса, которое должно включать определение глобулина, связывающего половые гормоны, общего тестостерона, альбумина с последующим расчетом свободного тестостерона. Показано, что при наличии возрастного андрогенного дефицита отмечено более выраженное снижение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника, что можно использовать для разработки подходов к терапии на междисциплинарном уровне (врач-ревматолог, невролог, терапевт, травматолог).

Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты позволяют сформировать гендерно-ориентированный подход для диагностики и лечения РА у лиц мужского пола. Данные андрогенного статуса должны учитываться при разработке программ персонализированной терапии.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов исследования определяется достаточным

объемом и репрезентативностью изученной выборки, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью статистических методов обработки данных поставленным задачам. В работе использован комплекс современных клинико-лабораторных и инструментальных методов, обладающих достаточно высокой надежностью и позволяющих сделать обоснованные выводы. Высокая степень достоверности результатов обеспечена современными методами анализа, адекватными поставленным задачам. Статистические методы (t-тест, однофакторный дисперсионный анализ, U критерий Манна-Уитни, H-тест по методу Крускала и Уоллиса, критерий χ^2 по Пирсону, точный критерий Фишера, коэффициенты корреляции Спирмена,) использованы с учетом вида распределения значений изученных параметров. Вычисления выполнены с помощью прикладных программ IBM SPSS Statistica 26 и MS EXCEL. Представленные результаты исследования тщательно документированы, в достаточной мере иллюстрированы таблицами и рисунками. Результаты диссертационной работы детально проанализированы с учетом данных отечественной и зарубежной научной литературы.

Все положения диссертации, выводы и практические рекомендации обоснованы, логичны, аргументированы фактами и непосредственно вытекают из данных, полученных соискателем в работе. Даны практические рекомендации, которые могут быть внедрены в широкую медицинскую практику.

Содержание автореферата и содержание печатных работ соответствует материалам диссертации.

Внедрение и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу Московского городского ревматологического центра и ревматологического отделения ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, а также

используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Считаем, что результаты исследования и выводы могут быть с наибольшей эффективностью внедрены в сеть лечебно-профилактических городских, регионарных и республиканских учреждений, осуществляющих специализированную и медицинскую помощь взрослому населению по профилю «ревматология». Теоретические результаты, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе обучения студентов старших курсов медицинских ВУЗов и при реализации программ постдипломного и дополнительного профессионального образования по специальности «ревматология», а также для подготовки школ для врачей и пациентов.

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, написании текстов диссертации и автореферата. Автор лично представлял результаты проведенного исследования на совместном заседании сотрудников кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и врачей ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, выступал с устными докладами на крупных российских и международных научно-практических мероприятиях, подготовил 14 публикаций по материалам диссертационной работы (в том числе, 6 статей – в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов кандидатских диссертаций).

Оформление диссертации и автореферата

Диссертационная работа Кондрашова Артема Александровича «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса» изложена на 183 страницах, содержит 29 таблиц, 20 рисунков, 6 фотографий, 2 схемы, 3 клинических примера и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Диссертация включает традиционные для научно-квалификационной работы разделы: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 44 отечественных и 295 зарубежных источника. Анализ содержания диссертации показывает, что в ходе работы автор выполнил поставленные задачи, о чем свидетельствуют сделанные выводы и практические рекомендации.

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.27 Ревматология.

Недостатки по оформлению диссертации незначительны, имеется незначительное количество стилистических неточностей, не умаляющих достоинства диссертационной работы.

Структура автореферата соответствует правилам оформления, включает общую характеристику работы, основное содержание, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных по теме диссертации. В автореферате в полном объеме представлены обоснование основных положений и результаты диссертационного исследования. Замечаний по автореферату нет.

Критические замечания

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кондрашова Артема Александровича на тему «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная

клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Шостак Надежды Александровны, является законченной научно-квалификационной работой по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной ревматологии. В исследовании А.А. Кондрашова решена важная задача по выявлению особенностей состояния костной ткани и композиционного состава тела при РА у лиц мужского пола с учетом андрогенного статуса. Данная проблема имеет большое социально-экономическое значение в связи с частым развитием тяжелых инвалидизирующих переломов, выраженной мышечной слабости у больных РА мужского пола с остеосаркопенией, что усугубляет течение основного заболевания, снижает качество жизни и ухудшает прогноз у таких пациентов.

Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Кондрашова Артема Александровича на тему «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, соответствует специальности 3.1.27 Ревматология и полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (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 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27

Ревматология.

Диссертация Кондрашова Артема Александровича на тему «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клиничко-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 11 марта 2022 г.).

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

Ольга Борисовна Ершова

«11» марта 2022 г.

Подлинность подписи д.м.н., проф. Ершовой О.Б. заверяю –

Ученый секретарь Совета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент



Максим Петрович Потапов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Телефон: +7 (4852) 30-56-41; +7 (4852) 72-91-42

Электронный адрес: rector@ysmu.ru

Сайт учреждения: www.ysmu.ru