

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего лабораторией остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой Торопцовой Натальи Владимировны 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 темы диссертационного исследования**

Одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, возникающих на фоне иммунного воспаления и связанных с поражением суставных структур, является ревматоидный артрит (РА). Несмотря на достигнутые успехи в лечении РА, он по-прежнему остается одним из наиболее тяжелых заболеваний с высокой коморбидностью, инвалидизацией и низким качеством жизни пациентов. К числу коморбидных состояний при РА относятся и костно-мышечные нарушения, такие как остеопороз и саркопения, которые приводят к падениям, переломам и ухудшают прогноз жизни у данной категории пациентов.

В настоящее время РА относится к независимым факторам риска развития остеопороза и переломов. Высокая распространенность остеопороза и обусловленных им переломов скелета в популяции определяет эту проблему как одну из наиболее важных для современной медицины. Большинство исследователей указывалось на менее частое выявление остеопороза у мужчин, что связывалось как с недостаточно выраженным влиянием половых гормонов на регуляцию костного метаболизма, так и с исходно более высокой костной массой по сравнению с женщинами. Вместе с тем известно, что распространенность переломов позвонков у мужчин примерно такая же, как и у женщин. Кроме того, риск смерти у мужчин после любых переломов в 1,5-2

раза выше, чем у женщин.

Хронический воспалительный процесс, выраженный болевой синдром и сниженная функциональная активность пациентов с РА могут лежать в основе уменьшения мышечной массы и развития саркопении. Наряду с уменьшением мышечной массы при РА происходит увеличение доли жировой ткани в организме, что повышает риск сердечно-сосудистых катастроф.

Взаимосвязь минеральной плотности кости и композиционного состава тела изучалась в ряде исследований. Показано, что в популяции у лиц с более высоким индексом массы тела повышенное содержание как жировой, так и мышечной массы ассоциировалось с более высокой минеральной плотностью кости. Работы по изучению частоты патологических фенотипов композиционного состава тела у пациентов с РА немногочисленны, а в России – единичны, и выполнены они на когортах женщин с РА. В тоже время по данным исследования «Остеоскрининг Россия» среди мужчин в возрасте старше 50 лет частота РА составляла 1,2%, таким образом примерно 250 000 человек могут страдать РА в нашей стране, поэтому тема диссертационной работы А.А. Кондрашова, целью которой является изучение особенностей состояния костной ткани и композиционного состава тела при РА у лиц мужского пола с учетом андрогенного статуса, является актуальной для современной ревматологии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Выбор цели исследования аргументирован и убедительно обоснован. Задачи четко сформулированы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, подтверждены достаточным объемом проведенных исследований и соответствуют поставленным задачам.

Научные положения, сформулированные в диссертации А.А. Кондрашова, основаны на достаточном количестве данных, полученных при обследовании 96 мужчин с РА в возрасте 50-70 лет и 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту. Методы исследования, выбранные для их решения, современны. Композиционный состав тела и минеральная плотность костной ткани определялись с помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии, которая является в настоящее время «золотым стандартом» диагностики как остеопороза, так и саркопении - низкой аппендикулярной мышечной массы. Кроме того, проводилась рентгеноморфометрия грудного и поясничного отделов позвоночника, а также лабораторная оценка андрогенного статуса и показателей костного метаболизма.

Выводы логически следуют из результатов проведенного исследования и в полном объеме отвечают на поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные автором, подтверждаются проведенными исследованиями и могут служить руководством для врачей-ревматологов, терапевтов и врачей общей практики.

### **Научная новизна и значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций для науки и практики**

В работе А.А. Кондрашова впервые на основании проведенного комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования мужчин 50-70 лет, страдающих РА, была выявлена высокая частота патологических фенотипов состава тела (93,2%). Наиболее частым фенотипом было остеосаркопеническое ожирение, которое встречалось у четверти обследованных лиц.

Автором выявлена высокая частота низкой минеральной плотности костной ткани, описаны особенности остеопороза, характеризующиеся преимущественным снижением минеральной плотности в шейке бедренной кости, выделены основные факторы риска остеопороза и переломов у мужчин

при РА. Впервые продемонстрировано, что более одной четверти (27,1%) мужчин с РА имели высокий риск остеопоротических переломов, что требует проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Впервые на когорте больных РА мужского пола показана высокая частота возрастного андрогенного дефицита и его влияние как на минеральную плотность костной ткани, так и мышечную массу.

Впервые для скрининга андрогенного дефицита у больных РА автором использован опросник возрастных симптомов у мужчин, а результаты диссертационной работы продемонстрировали взаимосвязь между его показателями с индексом функциональных нарушений по HAQ и показателями качества жизни пациентов по SF-36.

Впервые установлена высокая частота (34,1%) дефицита витамина D и его связь с более высокой активностью РА, поздней стадией заболевания и приемом более высоких доз глюкокортикоидов.

Практическая значимость настоящей работы заключается в том, что автор представил клинико-инструментальные особенности дебюта и течения РА у мужчин, что может быть использовано в клинической практике для ранней постановки диагноза и назначения адекватного лечения. Для выявления андрогенного дефицита у больных РА на первом этапе возможно использование опросника по симптомам старения у мужчин, результаты которого позволяют выделить пациентов, нуждающихся в дальнейшем лабораторном обследовании (определение общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны). Для выявления саркопении и разработки индивидуальных программ реабилитации, направленных на поддержание мышечной массы и профилактику падений, рекомендуется направлять мужчин с наличием возрастного андрогенного дефицита, высокой активностью заболевания и выраженными функциональными нарушениями на денситометрическое обследование по программе «Все тело».

Автором разработан алгоритм обследования мужчин с РА для диагностики остеопороза с учетом андрогенного статуса.

Результаты исследования внедрены в практику Московского городского ревматологического центра и ревматологического отделения ГБУЗ ГКБ №1 им Н.И. Пирогова г. Москвы ДЗМ, а также в учебный процесс на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты исследования были доложены на научно-практических конференциях, представлены в виде тезисов на ревматологических мероприятиях.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

Основные положения диссертации изложены в 14 печатных работах, из них 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания**

Диссертационная работа изложена на 183 страницах печатного текста, построена по традиционному плану и состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение; а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 339 источников (44 отечественных и 295 зарубежных).

Работа иллюстрирована 2 схемами, 29 таблицами и 20 рисунками, 1 приложением, 6 фото и 3 клиническими примерами.

В разделе «Введение» представлены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также личное участие автора диссертации в работе. Цель и задачи исследования сформулированы

корректно. Методические подходы к их решению обоснованы и информативны.

Раздел «Обзор литературы» четко структурирован, в нем представлены работы по изучению особенностей течения и клинических проявлений РА у мужчин, проблеме мужского здоровья у данной категории пациентов и влиянию андрогенного статуса на риск развития РА и его клинические проявления, оценке композиционного состава тела и боли в спине при РА. Автор акцентирует внимание на дискуссионных и нерешенных вопросах при изучении остеопороза и композиционного состава тела у пациентов мужского пола с РА.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн и краткий протокол исследования, обозначены критерии включения и невключения, подробно описаны использованные клиничко-лабораторные и инструментальные методы обследования, а также детально дана клиническая характеристика когорт наблюдения, описаны использованные методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе подробно представлены результаты исследования. Клинические примеры адекватно иллюстрируют текст диссертации.

В главе «Обсуждение результатов исследования» соискатель обсуждает и сравнивает полученные результаты с данными международных и национальных исследований, в том числе недавно опубликованных по изучаемой проблеме. В завершении главы представлено заключение.

Выводы исследования соответствуют цели и поставленным задачам.

Автореферат полностью отражает основные результаты работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако к диссертанту имеются следующие вопросы:

1. Как проводился отбор больных для лабораторного обследования на половые гормоны, так как они были сделаны у 59 пациентов с РА, а в исследование включено 96 человек?

2. Одним из критериев невключения в исследование был гиперпаратиреоз, однако повышенный уровень паратгормона выявлен у 39% пациентов. Исключали ли вы у них первичный гиперпаратиреоз?
3. Рентгеноморфометрию вы проводили пациентам с жалобами на боль в спине, но часто остеопоротические деформации протекают бессимптомно. Были ли среди Ваших пациентов лица со снижением роста по сравнению с молодостью и делали ли Вы им морфометрию позвоночника?

### **Заключение**

Диссертационная работа Кондрашова Артема Александровича «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 самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой на актуальную тему, имеющей важное значение для ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и содержит решение новой научной задачи – выявление особенностей состояния костной ткани и композиционного состава тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости работа Кондрашова Артема Александровича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 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 медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология.

**Официальный оппонент –**

доктор медицинских наук (шифр специальности 14.00.39 – ревматология),  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»,  
заведующий лабораторией остеопороза

115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А

тел.: +7 (910) 438-88-36

email: torop@irramn.ru



Торопцова Наталья Владимировна

«1» марта 2022 г.

Подпись д.м.н., заведующего лабораторией остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ ревматологии  
им. В.А. Насоновой»

К.М.Н.



Никитинская Оксана Анатольевна