

## ВІДГУК

офиційного опонента на рукопис дисертації молодшого наукового співробітника відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Романовського Андрія Віталійовича «Оптимізація діагностики остеопорозу та його ускладнень у пацієнтів з ревматоїдним артритом різного віку та статі», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія.

**Актуальність дисертаційного дослідження.** Широко відомо, що ревматоїдний артрит (РА) значно збільшує частоту виникнення остеопорозу (ОП) та остеопоротичних переломів (Kim D et al., 2016). За даними сучасних досліджень, частота переломів при РА пов'язана з віком, статтю, лікуванням глюкокортикоїдами, активність артриту, попередніми переломами в анамнезі (Jin S. et al., 2018). За даними сучасних епідеміологічних досліджень (Hye-Young Kwon et al., 2019) середня сумарна смертність протягом першого року після виникнення остеопоротичного перелому у хворих на РА чоловіків є в 1.2 рази, а у жінок в 1.3 рази більшою ніж в загальній популяції. Навіть переломи дистального відділу передпліччя, що зазвичай призводять до значної погіршення якості життя, можуть бути навіть пов'язані з достовірним підвищеннем смертності як у жінок, так і у чоловіків (Hauger AV et al., 2018). Щодо одного з найбільш тяжких ускладнень ОП – перелому шийки стегнової кістки, хворі на РА мають майже вдвічі більшу вірогідність даного виду перелому до 75 років, ніж в загальній популяції (29.5 vs 15.1%, p<0.01) (Liu L et al., 2016). Враховуючи дані приведених досліджень вивчення питання ОП при РА набуває значення для попередження збільшення смертності безпосередньо внаслідок ОП, та і від його плейотропних ефектів.

Встановлено, що в патогенезі РА провідну роль відіграють імунопатологічні механізми, що безпосередньо призводять до локальної та генералізованої втрати кісткової маси. Використання для лікування базисної хворобо-модифікуючої

терапії (БХМТ) та терапії глюкокортикоїдами (ГК) дозволяє знизити активність запального процесу, але дані терапевтичні засоби, в більшому ступені ГК, та за даними деяких досліджень - і метотрексат, можуть бути пов'язані зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Недостатньо даних і для узагальненої оцінки впливу на кісткову тканину біологічних агентів. Логічним є припущення, що підтверджується даними досліджень, що вплив РА на кісткову тканину є різним у різних пацієнтів, в залежності від активності артриту, його рентгенологічної стадії та складу медикаментозної терапії, тому недостатнім є тільки врахування лише РА як фактору ризику до алгоритму FRAX, без індивідуальної оцінки його клінічних проявів.

Ремоделювання кісткової тканини є складним процесом, що пов'язаний з резорбцією і утворенням нової кісткової тканини, та має значні відмінності у різних осіб, що пов'язані з віком, статтю, фізіологічними періодами життя, що має відображення у відповідних вікових, статевих та фізіологічних відмінностях кількісних та якісних показників стану кісткової тканини. Тому актуальним є вивчення стану кісткової тканини у хворих на РА в залежності від статі, віку та гормонального статусу (наприклад, під час менопаузи).

Процес ремоделювання кісткової тканини регулюється RANKL, OPG, вітамін Д та паратгормоном. Отже вивчення саме цих показників в дослідженні автора є доцільним для встановлення особливостей метаболізму кісткової тканини, а використання С-телопептиду колагену I типу для оцінки кісткової резорбції відповідає сучаснім науковим даним.

Автором оцінені 10-річні ризики остеопоротичних переломів за FRAX для пацієнтів з РА чоловічої та жіночої статі, вивчено якісні показники кісткової тканини (TBS), та проведено порівняння із відповідними показниками осіб контрольної групи. Комплексний підхід щодо вивчення стану кісткової тканини у хворих на РА, запроваджений у дослідженні є актуальним та має наукову та практичну значущість.

Одержані в дисертаційному дослідженні результати дозволили встановити нові особливості стану кісткової тканини у хворих на РА різного віку та статі, та

їх взаємозв'язки з особливостями клінічного перебігу та рентгенологічними проявами артриту.

**Метою роботи** Романовського Андрія Віталійовича було покращення діагностики остеопорозу та прогнозування ризику виникнення остеопоротичних переломів у хворих на РА на підставі комплексного аналізу стану кісткової тканини у хворих на РА різного віку та статі, визначення діагностичних критеріїв ОП у жінок репродуктивного і постменопаузального періодів та чоловіків.

**Наукова новизна** проведеного дослідження полягає у виявленні особливостей ОП у хворих на РА різного віку і статі на підставі комплексного аналізу стану кісткової тканини, клінічних та рентгенологічних особливостей артриту. На основі отриманих результатів поглиблени знання про особливості розвитку остеопорозу та остеопоротичних переломів у хворих на РА різного віку та статі; одержано нові дані щодо 10-річного ризику остеопоротичних переломів за FRAX для популяції хворих в Україні.

За результатами роботи встановлені групи пацієнтів з РА з підвищеним ризиком виникнення остеопорозу та остеопоротичних переломів, та обґрунтовано застосування актуальних методик для їх обстеження.

**Практичне значення** дисертаційної роботи полягає у визначення алгоритму застосування методик комплексної оцінки стану кісткової тканини у хворих на РА жінок репродуктивного та постменопаузального періоду, чоловіків в залежності від віку, клінічних та рентгенологічних критеріїв РА, та особливостей попередньої терапії. Обґрунтовано використання таких методів оцінки стану кісткової тканини у хворих на РА, як метакарпальний індекс, TBS, маркерів метаболізму кісткової тканини для покращення діагностики ОП. Отримано нові дані щодо негативного впливу на МШКТ у різних груп хворих на РА терапії ГК, метотрексатом, біологічними агентами.

**Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертаційної роботи.** Дослідження виконано на високому науковому та методичному рівнях; проведено на базі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут

кардіології імені М. Д. Стражеска», обстежено 151 хворого на РА та 102 особи контрольної групи (КГ), віком 21-72 роки, що є достатнім для вирішення наукових завдань.

Автором застосовано широкий комплекс сучасних інформативних клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження. Комплексний підхід у діагностиці порушень стану кісткової тканини дозволив автору отримати нові наукові дані та вирішити поставлені в дослідженні завдання.

При статистичному аналізі використовували пакет програм «Statistica 6.0» (Copyright©StatSoft, Inc., США). Критичним рівнем значущості вважали –  $p < 0,05$ . Використання широкого спектру математичних методів аналізу: кореляційний, множинний, регресійний та багатофакторний дозволяє обґрунтувати достовірність отриманих даних.

Зважаючи на ретельний вибір об'єкту дослідження, використання сучасних методів обстеження, що відповідають поставленій меті та якісну статистичну обробку, достовірність та обґрунтованість отриманих результатів не викликає сумнівів.

**Структура і обсяг дисертації.** Робота викладена на 198 сторінках машинописного тексту. Дисертація структурована за традиційним дизайном, складається з анотації на 7 сторінках, вступу - 6 сторінок, 19 сторінок огляду літератури, матеріалів і методів дослідження - 16 сторінок, результатів власних досліджень, викладених в п'яти розділах власних досліджень на 90 сторінках, 19 сторінок аналізу та узагальнення отриманих результатів, 2 сторінок висновків, практичних рекомендацій та додатків. Роботу ілюстровано 72 таблицями та 19 рисунками. Список літератури включає 178 найменувань, з яких 29 кирицею та 149 латиницею.

**Характеристика змісту окремих розділів дисертації.** У вступі автор коротко висвітлює стан проблеми, формулює мету та завдання дослідження та змістово обґруntовує необхідність його проведення.

Мета і завдання дисертації сформульовані лаконічно та чітко.

Огляд літератури складається з трьох основних частин та висновків. Він відображає актуальність обраної теми, описує сучасні дані досліджень з проблемами, що вивчається, та обґрутує формулювання мети та завдань дослідження. Даний розділ написано з глибоким розумінням як теоретичних, так і практичних питань, та вказує на широкою обізнаністю з актуальними науковими публікаціями.

Другий розділ “Матеріали та методи дослідження” написано стисло та інформативно. Слід підкреслити, що дисертант використовував широкий спектр сучасних інформативних інструментальних та лабораторних методів дослідження (рентгенографію, двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію з оцінкою TBS, FRAX, оцінку маркерів метаболізму кісткової тканини), вибір яких відповідає поставленій меті і визначеним завданням дослідження. В підрозділі “Характеристика пацієнтів, включених у дослідження” подається детальний опис клінічних проявів та анамнестичних даних. В підрозділі “Методи дослідження” проведено детальний опис усіх проведених у дослідженні методик.

В третьому розділі надані результати дослідження вікових та статевих особливостей МШКТ у хворих на РА. Встановлено, що жінки з РА, порівняно з КГ мають достовірно гірші показники МШКТ, незалежно від вікових груп.

В четвертому розділі наведені дані щодо відмінностей показників МШКТ у пацієнтів з РА репродуктивного та постменопаузального періодів. Підтверджено негативний вплив менопаузи на МШКТ передпліччя.

П'ятий розділ дисертації присвячено вивченю впливу клінічного перебігу артриту та терапії РА на показники МШКТ у жінок репродуктивного та постменопаузального періодів, чоловіків. Оцінено вплив на МШКТ тривалості артриту, активності за DAS28, рахунку ерозій за Шарпом та метакарпального індексу. Вивчено зв’язки МШКТ та терапією ГК, метотрексатом та біологічними агентами.

В шостому розділі дисертації проаналізовано взаємозв’язки процесів резорбції із МШКТ, терапією РА, окремо у жінок репродуктивного та постменопаузального періоду.

В сьому розділі роботи вказані дані, щодо якісних показників стану кісткової тканини, ризиків переломів за FRAX та проведено узагальнення попередньо отриманих даних з формуванням висновків, щодо необхідних методів обстеження у хворих на РА різного віку та статі. Продемонстровано можливість використання показнику TBS для оцінки стану кісткової тканини в постменопаузальному періоді, негативний зв'язок TBS із застосованою терапією ГК. Для осіб чоловічої та жіночої статі приведені дані по оцінці 10-річних ризиків остеопоротичних переломів за FRAX.

В “Аналізі та узагальненні результатів дослідження” автор стисло і обґрунтовано з наукової і клінічної точки зору наводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження і пояснює основні отримані у дослідженні дані.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням, є логічними та обґрунтованими.

**Недоліки і зауваження.** Окрім вище вказаного, звертає на себе увагу те, що в огляді літератури автор багато уваги приділяє опису RANK/OPG – залежних механізмів ремоделювання кісткової тканини, але результати визначення даних маркерів обмежено згадані у висновках дисертаційної роботи. Вказане зауваження не впливає на наукову і практичну значимість представленої роботи.

**Дискусійні питання.** З огляду на актуальність проблеми остеопорозу у хворих на РА в клінічній практиці, виникає декілька запитань до автора:

1. Чи варто використовувати метакарпальний індекс для оцінки стану кісткової тканини у чоловіків?
2. Які найголовніші предиктори остеопоротичних переломів у жінок хворих на РА репродуктивного та постменопаузального періодів ви можете виділити, виходячи з даних дослідження?
3. Яке значення має TBS для оцінки ризику виникнення остеопоротичних переломів?

Зазначені питання не знижують позитивної оцінки роботи в цілому і мають дискусійний характер.

## **Публікації і обговорення отриманих результатів дисертаційної роботи.**

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з яких 5 статей у фахових періодичних наукових виданнях, 4 з яких внесені до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття в закордонному міжнародному науково-практичному фаховому виданні, що індексується в міжнародних наукометрических базах, 4 англомовні тези, що опубліковані в матеріалах міжнародних конгресів. Отримані результати були представлені на національних наукових конгресах і конференціях. Зміст автореферату цілком відповідає результатам дослідження, викладеним в дисертації.

**Загальний висновок щодо дисертаційної роботи.** У дисертаційної роботі вирішено актуальне завдання ревматології – удосконалення діагностики остеопорозу у хворих на РА різного віку та статі. Таким чином, за актуальністю, високим методичним рівнем, комплексним підходом до вирішення завдань дослідження, науковою новизною, трактуванням наукових даних, дисертаційна робота Романовського Андрія Віталійовича на тему: «Оптимізація діагностики остеопорозу та його ускладнень у пацієнтів з ревматоїдним артритом різного віку та статі» відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», що затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.01.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р.), що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія.

### **Офіційний опонент:**

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри сімейної медицини

Національної медичної академії

післядипломної освіти

імені П.Л. Шупика МОЗ України



**Хіміон Л.В.**