

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента на дисертаційну роботу Романовського Андрія Віталійовича «Оптимізація діагностики остеопорозу та його ускладнень у пацієнтів з ревматоїдним артритом різного віку та статі», до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія**

**Актуальність дослідження.** Остеопороз (ОП) є широко розповсюдженим захворюванням, що супроводжує ревматоїдний артрит (РА). Завдяки вдосконаленню можливостей лікування РА очікується довгострокове зменшення остеопорозу, як супутнього захворювання. За даними оцінки Германської національної бази даних (Linder L et al., 2020) встановлено, що з 2007 по 2017 роки частота ОП у хворих на РА зменшилася як у жінок (22% до 17%), так і у чоловіків (14% до 8%). Специфічні для РА фактори ризику ОП, такі як активність захворювання та терапія глюкокортикоїдами (ГК) зменшилися, але тривале використання ГК все ще присутнє, а пацієнтам з РА чоловічої статі потрібно приділяти більше уваги щодо профілактики ОП, особливо в разі терапії ГК. Виходячи з результатів даного дослідження можна зробити висновок, що ОП при РА залишається актуальним питанням, як у жінок, так і чоловіків, навіть при використанні сучасного лікування та ефективному контролі активності артриту, що не завжди є можливим в реальній клінічній практиці.

Добре відомо, що терапія ГК пов'язана зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), але за даними UK Biobank дослідження (Clynes MA et al., 2019) у осіб обох статей з РА (3849 жінок та 1643 чоловіків) більш низька МЩКТ за даними кількісного ультразвукового дослідження була асоційована ще і з терапією базисними хворобомодифікуючими препаратами та не змінювалась залежно від використання біологічної терапії. З іншого боку, за даними аналізу багатьох експериментальних досліджень не виявлено негативного впливу малих доз метотрексату на ремоделювання кісткової тканини та частоту малотравматичних

переломів (Григорьєва НВ, 2009), а згідно сучасних даних – біологічна терапія може мати захисні ефекти на кісткову тканину у хворих на РА (Jia-Feng Chen et al, 2020). Тому актуальним є більш детальне вивчення зв’язків ОП з терапією РА за групами: жінок репродуктивного, постменопаузального періодів та чоловіків.

На сьогодні основним діагностичним інструментом для визначення ОП та призначення лікування є двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія. За офіційною позицією Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (ISCD) обов’язковими зонами для визначення МШКТ є поперековий відділ хребта та шийка стегнової кістки, а дослідження передпліччя є допоміжним, при неможливості визначення МШКТ в поперековому відділі хребта та стегновій кістці та гіперпаратиреозі. З іншого боку, переломи передпліччя в структурі низькоенергетичних переломів спостерігаються найчастіше, а артрит променево-зап’ястного суглобу може викликати локальне зниження МШКТ навколоишніх кісткових зон, тому актуальним є визначення у пацієнтів з РА додаткових показань для включення в перелік зон дослідження передпліччя.

РА супроводжується змінами метаболізму кісткової тканини, що призводить до її локальних та системних змін. Також, на метаболізм кісткової тканини має вплив терапія ГК, базисна та біологічна терапія. Метаболізм кісткової тканини має особливості в залежності від віку та фізіологічних періодів життя у жінок. Тому у хворих на РА актуальним є визначення необхідних для обстеження кісткової тканини маркерів її метаболізму в різних клініко-демографічних групах пацієнтів.

На сьогодні активно починається використовуватись TBS - інструмент для оцінки якісних змін кісткової тканини, що виникають під впливом віку, менопаузи, терапії РА. Важливим є визначення показань для проведення даного дослідження у хворих на РА в залежності від їх клініко-демографічних особливостей та терапії.

Підводячи підсумок вище викладеного, хотілося б відзначити, що на сьогоднішній день залишається не вирішеними багато питань діагностики ОП у пацієнтів з РА різних клініко-демографічних груп, недостатньо вивчено вплив терапії РА та особливостей метаболізму кісткової тканини, що призводять до розвитку ОП, тому актуальність обраної для дослідження теми не викликає сумнівів.

**Мета роботи.** Оптимізація діагностики остеопорозу та його ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит, з урахуванням додаткових клініко-інструментальних та лабораторних показників, оцінки факторів ризику остеопорозу та остеопоротичних переломів.

**Наукова новизна** дисертаційної роботи полягає у встановленні взаємозв'язків клініко-демографічних особливостей хворих на РА з кількісними та якісними змінами кісткової тканини, та показниками її метаболізму, а також ризиком остеопоротичних переломів за FRAX для популяції населення України.

Велике наукове значення також має виявлення факторів ризику зниження МЩКТ у хворих на РА чоловіків, встановлення особливостей зниження МЩКТ та переломів у жінок репродуктивного та постменопаузального періодів.

**Практичне значення** дисертаційної роботи не підлягає сумнівам, оскільки на основі отриманих результатів дисертантом розроблено діагностичні критерії ОП у хворих на РА різного віку та статі, отримано 9 актів впровадження у педагогічний процес та клінічну практику.

**Оцінка обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертації.** Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, їх достовірність забезпечена значним обсягом дослідження за рахунок власних спостережень. Загальна чисельність вибірки 151 пацієнт з РА та 102 особи контрольної групи є цілком достатніми для вирішення поставлених в роботі завдань. Автор приділяє серйозну увагу окремому вивченю досліджуваних груп з відповідністю закону нормального розподілу, що забезпечує репрезентативність та можливість порівняльного аналізу отриманих даних. Використовує адекватні сучасні математичні методи обробки даних.

Широке застосування інструментальних та лабораторних методів дослідження забезпечило комплексний підхід у вирішенні поставлених в роботі завдань, а застосування адекватних математичних методів аналізу (кореляційний аналіз Пірсона та Спірмена, множинний, логістичний регресійний та багатофакторний дисперсійний) дозволило виявити нові взаємозв'язки між показниками МЩКТ, TBS, маркерами метаболізму кісткової тканини та клініко-демографічними

особливостями хворих, встановити їх значущість для діагностики ОП та прогнозування ризиків виникнення остеопоротичних переломів, що обґрунтовано висновками дисертаційної роботи.

**Структура роботи.** Дисертаційна робота викладена на 198 сторінках друкованого тексту і складається із анотації українською та англійською мовами (7 стор.), списку опублікованих праць (2 стор.), вступу (6 стор.), огляду літератури (19 стор.), опису матеріалів і методів дослідження (16 стор.), 5 розділів власних досліджень (90 стор.), аналізу та узагальнення результатів досліджень (19 стор.), висновків (2 стор.), а також практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел – 178 найменувань, з яких 29 кирилицею та 149 латиницею, та додатків. Робота ілюстрована 72 таблицями та 19 рисунками.

**Характеристика змісту окремих розділів дисертації.** Вступ присвячено обґрунтуванню актуальності теми дисертаційної роботи, що зроблено достатньо переконливо з вдалими посиланнями на сучасні літературні джерела, відмічено внесок у вивчення питання остеопорозу при ревматоїдному артриті ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарєва НАМН України, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Чітко визначені мета і завдання дослідження, наукова новизна та практична значущість отриманих результатів. Показано зв'язок дисертації з плановими науково-дослідними роботами ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в рамках яких вона виконувалася. Визначено вагомий особистий внесок пошукувача у плануванні теми, зборі матеріалів дисертації, аналізі даних, формулюванні висновків і практичних рекомендацій, підготовці публікацій та доповідей на наукових форумах за матеріалами дисертаційної роботи.

Основна роль здобувача, як автора дисертаційної роботи, ніяких сумнівів не викликає.

У першому розділі роботи міститься ретельний аналітичний огляд наукової та професійної літератури з досліджуваної проблеми. Огляд літератури, що включає 178 актуальних джерел, викладено докладно, зрозуміло, логічно і послідовно. Цей

розділ роботи виконаний автором на високому методологічному рівні. Він переконливо доводить актуальність обраної теми дисертаційної роботи і не залишає сумніву щодо важливості досліджуваної проблеми. Автор демонструє прекрасну обізнаність в сучасних уявленнях на патогенез РА та ОП, а також новітніх методиках діагностики та прогнозування перебігу ОП.

Огляд не тільки не залишає сумніву у опонента щодо актуальності обраної теми дисертаційної роботи, визначення її мети і завдань, але й є якісним підґрунтям автору для подальшого планування власних досліджень, вибору досліджуваних груп пацієнтів, проведення адекватних методів досліджень.

Другий розділ дисертаційної роботи присвячено організації дисертаційної роботи, вибору репрезентативного контингенту для проведення дослідження та обґрунтуванню методів досліджень. Дисертантом було обстежено 151 хворого, з яких 117 жінок та 34 чоловіки. Групу порівняння склали 102 пацієнти контрольної групи: 60 жінок та 42 чоловіків. Такої кількості включених у дослідження пацієнтів та осіб контрольної групи виявилося цілком достатнім для досягнення мети і вирішення поставлених завдань.

Окремо слід відмітити використаний автором комплексний підхід, що передбачає аналіз показників МШКТ, TBS, рентгенологічних ознак ревматоїдного артриту та маркерів метаболізму кісткової тканини, застосування адекватних методів математичного аналізу, зокрема кореляційного, множинного, регресійного та багатофакторного дисперсійного.

Важливим розділом роботи є третій розділ, де висвітлені вікові та статеві особливості стану кісткової тканини у хворих на РА. Встановлені абсолютні та відносні відмінності показників МШКТ у хворих на РА чоловічої та жіночої статі, в порівнянні з КГ, статеві особливості показників TBS, вікові та статеві ризики переломів. Встановлено, що у пацієнтів з РА МШКТ достовірно знижується, порівняно з показниками МШКТ жінок молодшого віку, починаючи з 50 років у ділянці ШСК, та з 60 років у ділянці ВСК, L<sub>I</sub>-L<sub>IV</sub> та на рівні кісток передпліччя. Важливою знахідкою є те, що при збільшенні ІМТ у пацієнтів з РА вірогідно

знижені показники МЩКТ виявляються у більшій кількості досліджуваних зон скелету.

Четвертий розділ роботи цікавий тим, що в ньому детально проаналізовано вплив менопаузи на особливості показників кісткової тканини. Встановлено, що з віком та часом з настанням менопаузи достовірно збільшується відсоток пацієнтів зі зниженими показниками МІЦКТ. Встановлено, що хворі на РА, порівняно з контрольною групою, мають вірогідно більші 10-річні ризики остеопоротичних переломів, як в репродуктивному, так і в постменопаузальному періодах. Надзвичайну цінність також має вивчення автором групи жінок з РА віком 45-55 років співставої за віком, та встановлено окремий, без урахування фактору віку, негативний вплив менопаузи на показники МІЦКТ передпліччя.

Дуже важливим для формування висновків роботи є розділ 5, де приведені результати вивчення впливу на кісткову тканину особливостей клінічного перебігу ревматоїдного артриту, окрім у групах жінок репродуктивного та постменопаузального періодів, та чоловіків. Оцінено вплив на кісткову тканину лікування глюкокортикоїдами, метотрексатом та біологічними агентами. При цьому було застосовано весь комплекс доступних методів оцінки як ревматоїдного артриту, так і кісткової тканини. Встановлено відмінності факторів, що пов'язані зі зниженням МІЦКТ в залежності від статі та фізіологічних періодів життя у жінок: у жінок репродуктивного періоду – рання маніфестація РА та серопозитивність за РФ, а для жінок у постменопаузі та чоловіків – тривалість РА  $>2$ -х років та висока активність артриту. Відмінність факторів ризику у жінок репродуктивного періоду, та їх схожість у жінок в постменопаузі та чоловіків є дуже цікавою з приводу захисного впливу естрогенів на кісткову тканину, що додатково вказує на необхідність окремого вивчення жінок репродуктивного та постменопаузального періодів, та підтверджує актуальність дисертаційної роботи.

В шостому розділі дисертації встановлені особливості маркерів метаболізму кісткової тканини у хворих на РА, що представлено підвищеними рівнями RANKL, OPG та паратгормону. Встановлено, що у жінок репродуктивного періоду найбільш актуальним є визначення рівню 25(OH)-гідроксихолекальциферолу, а у

постменопаузальному періоді – паратгормону. Визначено, що зниження МЩКТ на рівні L1-L4 пов'язано з підвищеним рівнем ПТГ, незалежно від менопаузи. Встановлені важливі зв'язки між маркерами метаболізму кісткової тканини та МЩКТ в окремих відділах скелету та терапією глюокортикоїдами, метотрексатом та біологічними агентами, окрім у жінок з РА репродуктивного та постменопаузального періоду.

Сьомий розділ дисертаційної роботи побудований на вивчені якісних показників кісткової тканини та 10-річних ризиків остеопоротичних переломів та формулюванні висновків щодо діагностичних критеріїв ОП у хворих на РА. Встановлено що у хворих на РА жінок, на відміну від чоловіків, в порівнянні з контрольною групою достовірно більше осіб мають деградовану кісткову структуру ( $TBS \leq 1.2$ ). Встановлені негативні зв'язки TBS з віком, тривалістю постменопаузального періоду, кумулятивною дозою глюокортикоїдів, та тривалість прийому глюокортикоїдів в дозі  $\geq 5$  мг на добу, а також позитивні зв'язки з метакарпальним індексом, та активністю РА. У жінок, хворих на РА, порівняно з групою контролю встановлені вірогідно більші ризики остеопоротичних переломів, незалежно від менопаузи. Автором встановлено, що у хворих на РА жінок, співставних за віком, спостерігаються не тільки більш низькі показники МЩКТ, але і достовірно більші рівні паратгормону. Аналіз виявлених у пацієнтів з РА особливостей показників кісткової тканини та оцінка 10-річних ризиків остеопоротичних переломів дозволили автору визначити діагностичні критерії ОП у хворих на РА різного віку та статі.

Висновки роботи є добре обґрунтованими, логічними та розкривають основні результати досліджень, а також дають відповідь на поставлені в дисертації завдання. Практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, викладені в наочній формі і можуть слугувати для попередження виникнення остеопоротичних переломів при ревматоїдному артриті.

**Публікації та обговорення результатів дисертаций.** 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.

Представлені в авторефераті матеріали повністю відповідають змісту дисертації.

**Дискусійні питання.** Все викладене вище дає підстави для цілком позитивної оцінки дисертаційної роботи А.В. Романовського. Проте, з огляду на актуальність проблеми, що вивчається, хотілося вислухати думку дисертанта з приводу кількох питань, котрі мають виключно дискусійний характер:

1. Наскільки актуальним є використання метакарпального індексу для оцінки стану кісткової тканини у хворих на ревматоїдний артрит?
2. Чи має практичне значення використання показників RANKL та OPG для оцінки стану кісткової тканини у пацієнтів з ревматоїдним артритом?
3. Чим може бути зумовлене виявлене у хворих на ревматоїдний артрит в дослідженні підвищення рівня паратгормону?

Поставлені питання не стосуються змістової частини дисертаційної роботи, яка є комплексним закінченим дослідженням, що присвячене актуальній задачі ревматології.

**Загальний висновок щодо дисертаційної роботи.** За науковою новизною, актуальністю, теоретичною і прикладною значимістю отриманих результатів 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.

Запорізького державного медичного університету  
МОЗ України, завідуючий відділенням ревматології  
КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня»  
доктор медичних наук, професор



Власноручний підпис

ПІДТВЕРДЖУЮ

Чеч. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету

« 20 р. Підпис

Рекалов Д.Г.

*Рекалов Д.Г.  
Рекалова Г.М.*