

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Князевой Ларисы Александровны на диссертационную работу  
Королевой Марины Валерьевны на тему «Влияние длительной анти В-  
клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости  
женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе», представленную  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.22 – Ревматология**

### Актуальность исследования

Актуальность исследований, посвященных ревматоидному артриту (РА) очевидна, поскольку, несмотря на значительные успехи последних лет, достигнутые в изучении механизмов его прогрессирования, совершенствовании методов терапии, более 50% больных инвалидизируются по причине заболевания, полностью утрачивая трудоспособность. Негативный вклад в этот процесс вносит развитие остеопороза (ОП), являющегося одним из наиболее тяжелых осложнений РА, определяющих неблагоприятное течение и прогноз болезни.

Генерализованный ОП при РА в настоящее время рассматривается как индикатор тяжести системного воспалительного процесса, лежащего в основе заболевания. Потери костной массы при РА, прежде всего, связывают с болезнью-ассоциированными факторами (длительностью, активностью процесса, функциональными нарушениями и проводимой терапией).

Надо отметить, что, несмотря на многочисленные исследования, вклад каждого из них в процесс снижения минеральной плотности костной ткани не изучен окончательно ввиду тесного их взаимодействия.

В этой связи безусловный интерес представляет определение эффективности влияния базисной противовоспалительной терапии на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) при РА. Тем более, что полученные к настоящему времени сведения о действии базисных противовоспалительных препаратов на костный метаболизм ограничены и достаточно противоречивы. Наиболее изученным аспектом этой проблемы являются проявления метотрексатостеопатии (боль в костях, ОП и спонтанные переломы), развитие которой при введении метотрексата связывают с ингибированием пролиферации остеобластов. Однако достаточно спорным остается вопрос о дозе метотрексата, способной вызвать остеопатию. Большинство исследователей склоняются к мнению, что терапия низкими дозами метотрексата (5-25 мг/нед.) не приводит к снижению костной плотности даже при длительном использовании. Указывается, что при сочетанном приеме метотрексата с преднизолоном (>5 мг/сут.)



определяется более выраженное снижение МПКТ, чем при монотерапии метотрексатом.

Генно-инженерные биологические препараты имеют не столь длительный период применения в качестве базисной терапии РА, поэтому их влияние на течение ОП при РА менее исследовано. Данные направления являются предметом диссертационной работы Королевой Марины Валерьевны и определяют ее актуальность.

**Научная новизна исследования** представлена результатами сравнительной оценки эффективности действия длительной (в течение 48 месяцев) комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом и монотерапии метотрексатом на минеральную плотность костной ткани у больных РА женщин в постменопаузе. Автор впервые показала, что у пациентов с РА на фоне комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом была достигнута положительная динамика МПК и Т-критерия шейки бедра после 36 месяцев лечения, у больных, получавших лечение метотрексатом, было зарегистрировано снижение МПКТ и Т-критерия в поясничном отделе позвоночника.

Научный интерес имеют результаты диссертационного исследования, установившие наличие антиостеопоретического действия длительной (в течение 48 месяцев) комплексной базисной противовоспалительной терапии, показавшее, что эффективность действия ритуксимаба и метотрексата на минеральную плотность костной ткани у обследованного контингента больных не зависит от исходных показателей активности РА. У больных РА с активностью заболевания 1-2 ст., получавших длительное лечение метотрексатом, отмечена негативная динамика минеральной плотности костной ткани.

### **Практическая значимость**

Обсуждаемая работа обладает практической значимостью, заключающейся в определении различий влияния длительной комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом и монотерапии метотрексатом на минеральную плотность костной ткани у женщин с РА в постменопаузальном периоде. Установлено наличие антиостеопоретического действия комбинированной терапии во всех группах обследованных больных, независимо от активности, длительности и функционального класса заболевания. Полученные данные позволили диссертанту предложить подходы к оптимизации терапии у больных женщин с РА в постменопаузальном периоде. Автором подтвержден негативный вклад в развитие остеопороза при РА болезнь-ассоциированных факторов (активности, деструктивных изменений костной ткани).



## **Достоверность полученных результатов и степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертантом использованы современные информативные инструментальные, клинические методы исследования, адекватные поставленным целям и задачам. Исследования спланированы корректно. Полученный материал подвергнут тщательной статистической обработке, что обуславливает достоверность полученных автором результатов, выводов и рекомендаций. Выполненная диссертационная работа позволяет расширить существующие представления об особенностях системного ремоделирования костной ткани и их связи с вариантами течения ревматоидного артрита, что вносит определенный вклад в уточнение механизмов развития остеопороза у женщин с РА в постменопаузе. Автором доказано наличие антиостеопоретических эффектов комбинированной терапии с применением ритуксимаба и метотрексата, что позволило предложить дифференцированные подходы к оптимизации терапии у обследованной категории больных.

Материалы диссертации достаточно полно обсуждены в центральной печати – 5 публикаций, в том числе 3 из них в журналах, рекомендуемых ВАК. Результаты исследования были представлены на международных и всероссийских научных конференциях. Таким образом, все требования к апробации диссертационной работы соблюдены.

## **Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики**

Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что разработанные в диссертационном исследовании положения позволяют повысить эффективность и качество диагностического процесса, направленного на выявление нарушений минеральной плотности костной ткани при РА. Расширены и детализированы представления о механизмах ремоделирования костной ткани в постменопаузе у женщин при РА, что явилось основанием для разработки дифференцированных подходов к коррекции выявленных изменений на основе применения комплексной терапии (ритуксимаб в сочетании с метотрексатом). Предложенные диссертантом рекомендации по профилактике и лечению остеопороза у больных женщин РА в постменопаузе могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается их внедрением в практическую работу и педагогический процесс кафедр Кемеровской ГМА МЗ РФ и учреждений практического здравоохранения г. Кемерово.



## Личный вклад

Автором проанализирована научная литература по изучаемой проблеме, разработан протокол научного исследования. Осуществлен сбор и анализ клинических данных, результатов лечения обследованных женщин больных РА. Проведена статистическая обработка полученных результатов исследования и их последующий анализ.

## Оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста, написана по традиционному типу, включает введение, обзор литературы, описание используемых методов и полученных с их помощью результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы, четко сформулирована цель и поставлены задачи работы, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, определены новые положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации основных положений диссертационной работы, достоверности полученных результатов, также личный вклад автора.

Обзор литературы представляет собой развернутый анализ современного состояния проблемы развития и лечения остеопороза при ревматоидном артрите, положения, касающиеся основных механизмов развития и прогрессирования нарушений минеральной плотности костной ткани при РА.

На основании проведенного анализа литературы автором выделены и обоснованы наиболее актуальные и перспективные направления данной проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена детальная характеристика обследованных больных, режим терапевтического вмешательства. Следует отметить, что автор в своей работе использовал комплекс современных методов исследования, включающих показатели комплексной оценки минеральной плотности костной ткани, клиническую эффективность проведения терапии.

Результаты собственных исследований представлены в 3 главах, наглядно иллюстрированных 27 таблицами и 17 рисунками. Безусловный интерес представляют результаты комплексного денситометрического исследования у больных РА в зависимости от клинических проявлений заболевания.

Автором убедительно показано наличие нарушений минеральной плотности костной ткани у больных РА, прогрессирующих с длительностью и активностью заболевания, влияния серопозитивности по РФ на этот процесс не выявлено.



Безусловной новизной и практической значимостью обладают результаты длительной комплексной базисной терапии ритуксимабом и метотрексатом на клиническую симптоматику и маркеры остеопоретической плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом женщин в постменопаузе.

Автором установлено, что наряду с высокой клинической и противовоспалительной активностью ритуксимаб и метотрексат обладают свойством положительно влиять на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе больных РА. Обоснована целесообразность назначения именно комплексной терапии для профилактики и снижения риска прогрессирования остеопороза.

В главе «Заключение» автор детально обсуждает полученные результаты с привлечением литературных данных, раскрывает возможные механизмы участия болезнь-ассоциированных факторов в формировании нарушений минеральной плотности кости у обследованной категории больных.

Выводы и практические рекомендации обосновываются результатами исследований.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В своей работе Вы указываете на необходимость назначения комбинированной базисной противовоспалительной терапии с применением ритуксимаба и метотрексата больным женщинам РА в постменопаузе. Детализируйте, пожалуйста, основные показания к назначению этого вида терапии.

2. В Вашем исследовании у больных с 1-2 ст. активности РА, получавших длительную терапию метотрексатом (в течение 48 месяцев), выявлена негативная динамика минеральной плотности костной ткани, чем это обусловлено: влиянием метотрексата, или прогрессированием менопаузального остеопороза? Какие подходы к коррекции этих нарушений могут быть рекомендованы?

3. Как повлияло наличие постменопаузы на активность комбинированной терапии у больных РА женщин?

4. Какие, по Вашему мнению, механизмы лежат в основе антиosteoporетических эффектов комбинированной базисной терапии?

### **Заключение**

Диссертационная работа Королевой Марины Валерьевны «Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе» является законченной научно-квалификационной работой, которая

посвящена изучению механизмов ремоделирования минеральной плотности костной ткани у больных женщин РА в постменопаузе и разработке дифференцированных подходов по применению комбинированной базисной противовоспалительной терапии при РА. Все основные научные положения и выводы четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны.

По объему выполненного исследования, его актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа полностью отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Королева Марина Валерьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.22 – ревматология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры внутренних болезней №1  
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Князева Л.А.

Подпись д.м.н., профессора Л.А. Князевой заверяю:  
Начальник управления персоналом  
и кадровой работы



Сорокина Н.Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.  
Телефон: (4712) 58-81-32  
Факс: (4712) 56-73-99; 58-81-37  
E-mail: kurskmed@mail.ru