

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4.

E-mail: director@blood.ru

тел +7 (495) 612-21-23

факс +7 (495) 612-42-52

№ _____
На _____ от _____



«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
доктор медицинских наук Паровичникова Е.Н.

« 18 » октября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научной и практической ценности диссертации Войтко Марии Сергеевны «Клинико-гематологические и эндокринные детерминанты формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови; 3.1.19 – эндокринология

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими
отраслями науки и практической деятельности**

Лимфома Ходжкина относится к наиболее частым злокачественным новообразованиям лимфатической системы у лиц молодого трудоспособного возраста и отличается своеобразием клинических проявлений, а также морфологических и иммунологических характеристик опухолевой ткани. В настоящее время выделяют два пика заболеваемости, приходящихся на возраст 20–35 лет и 50–55 лет соответственно, с максимумом показателя заболеваемости в 25 лет, научным медицинским сообществом лимфома Ходжкина признана высокочувствительной к лечению опухоли.

Современная концепция риск-адаптированной терапии позволила значительно повысить эффективность лечения и увеличить продолжительность жизни пациентов с

данным заболеванием. При применении современных персонифицированных программ химиолучевого лечения и таргетной иммунотерапии могут быть излечены до 90% всех больных лимфомой Ходжкина, а 85% пациентов живут более 10 лет.

Вместе с тем, использование в составе многокомпонентной химиотерапии кардио-, пульмо-, нефро-, гепатотоксичных препаратов, применение эскалированных доз цитостатических лекарственных средств, приводит в ряде случаев к необратимым последствиям и тяжелым осложнениям у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина. К серьезным отдаленным эффектам противоопухолевой терапии относят инфаркты, клапанные пороки сердца, недостаточность кровообращения, плевриты, пневмофиброз, перикардиты, вторичные злокачественные новообразования (острые лейкозы и солидные опухоли), иммунодефицит, а также эндокринные расстройства и поражения опорно-двигательного аппарата.

Существенной проблемой для больных лимфомой Ходжкина становится остеопороз, поскольку он увеличивает риск переломов, инвалидизации и ухудшает качество жизни молодых пациентов.

Учитывая недостаточное количество надежных данных, связывающих биологию лимфомы Ходжкина и/или химиотерапевтические агенты с потерей костной массы, отсутствие формальных рекомендаций относительно исследований костной ткани во время и после лечения, становятся необходимыми дополнительные исследования, как доклинические - для оценки воздействия опухолевых клеток на костный метаболизм, так и клинические, позволяющие разграничить побочные эффекты химиолучевой терапии и специфическое воздействие самого опухолевого процесса на потерю костной массы. Решающее значение при этом имеет разработка алгоритмов и формул для расчета риска у пациентов на разных этапах терапии лимфомы Ходжкина, которые могли бы надлежащим образом отобрать больных высокой группы риска, требующих профилактических мер и антиостеопоротической терапии.

Все вышеизложенное делает работу М.С. Войтко, посвященную изучению общепопуляционных, клинико-гематологических и эндокринных предикторов развития остеопороза у больных лимфомой Ходжкина достаточно актуальной.

Диссертация выполнена в соответствии с планом аспирантуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови; 3.1.19 – эндокринология.

Тема диссертационной работы обсуждена на совместном заседании проблемных комиссий «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» и «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» 20.11.2018 протокол №1 и утверждена на Ученом Совете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые для российской группы пациентов с диагнозом лимфома Ходжкина представлена структура основных факторов риска и определена частота развития остеопороза. Нарушения костного ремоделирования диагностированы у 40,6 % больных лимфомой Ходжкина, из них снижение минеральной плотности костной ткани, отвечающее критериям остеопороза, выявлено у 22,5 %. Диссертантом продемонстрирована высокая распространенность остеопоротических переломов в группе больных лимфомой Ходжкина (6,25 %) с преобладанием переломов лучевой кости и позвоночника.

С учетом результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и иммунологических методов исследования, соискателем впервые получены данные о высокой распространенности эндокринных нарушений и их связи со снижением минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина, находящихся в периоде клинко-гематологической ремиссии, определены вероятные механизмы нарушения метаболизма костной ткани.

Определены наиболее важные и информативные клинко-гематологические и эндокринные предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина: использование более 8 курсов полихимиотерапии, суммарная доза алкилирующих цитостатических препаратов ≥ 7500 мг, кумулятивная доза глюкокортикостероидов более ≥ 6250 мг, суммарная доза циклофосфамида ≥ 7000 мг, возраст старше 52 лет, концентрация тиреотропного гормона $\geq 1,95$ мМЕ/л, уровень паратгормона $\geq 78,6$ пг/мл, концентрация свободного тироксина < 11 пмоль/л,

прогестерона в сыворотке крови менее $\leq 0,90$ нмоль/л, фолликулостимулирующего гормона $\geq 6,95$ мМЕ/мл.

Одним из важных аспектов представленной работы является исследование маркеров костного ремоделирования остеокальцина и С-терминального телопептида коллагена I типа у больных лимфомой Ходжкина. Доказано, что снижение уровня остеокальцина в сыворотке крови и повышение мочевой экскреции С-терминального телопептида коллагена I типа у пациентов с лимфомой Ходжкина ассоциированы с остеопорозом. Представленные данные, уточняющие механизм снижения минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина, будут способствовать индивидуализации подходов к антиостеопоротической терапии.

Впервые в российской популяции изучена связь изменений композитного состава тела и особенностей распределения жировой ткани с формированием остеопороза у больных лимфомой Ходжкина. Установлена протективная роль большей жировой массы тела в отношении изменений опорно-двигательного аппарата.

Для подтверждения роли самого опухолевого процесса в нарушении костного метаболизма, Войтко М.С. проведена проспективная оценка влияния иммуновоспалительных факторов (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-4, TNF- α) на костную массу до начала химиолучевой терапии и спустя год после начала лечения. Показано, что у больных лимфомой Ходжкина, независимо от длительности и этапа заболевания статистически значимо повышены концентрации провоспалительных цитокинов. Установлено, что снижение минеральной плотности костной ткани связано с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β), повышением уровня IL-1RA и снижением противовоспалительного цитокина IL-4.

Усовершенствование подхода к раннему скринингу и прогнозированию нарушений костного ремоделирования у пациентов с лимфомой Ходжкина, представленное в диссертационном исследовании Войтко М.С., является решением важной задачи в рамках медико-социальной адаптации пациентов после химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и клинической практики

Теоретическая значимость результатов проведенного М.С. Войтко исследования

закljučается в изучении роли клинико-гематологических и эндокринных детерминант в формировании остеопороза у больных лимфомой Ходжкина. По результатам работы уточнена значимость возраста, индекса массы тела и композитного состава тела как предикторов снижения минеральной плотности костной ткани у данной категории больных. Установлена роль комбинированной полихимиолучевой терапии в формировании дисфункций эндокринных желез, показана их связь с нарушением костного ремоделирования у больных лимфомой Ходжкина в периоде клинико-гематологической ремиссии. Выявлена взаимосвязь нарушения цитокинового баланса на фоне опухолевого процесса у пациентов с впервые выявленной лимфомой Ходжкина с риском снижения минеральной плотности костной ткани на этапе индукции ремиссии и спустя год и более после проведенной противоопухолевой терапии.

Практическое значение проведенного исследования заключается в усовершенствовании подходов к стратификации риска, прогнозированию и скринингу остеопороза у больных лимфомой Ходжкина. В диссертационной работе показана высокая частота формирования остеопении, остеопороза и низкоэнергетических переломов в данной группе пациентов. Впервые проведена стратификация предикторов формирования остеопороза, разработан алгоритм скрининга остеопороза у больных лимфомой Ходжкина на основании анализа комплекса клинико-гематологических и эндокринных факторов риска. Получены данные о структуре эндокринных нарушений у больных лимфомой Ходжкина, находящихся в периоде клинико-гематологической ремиссии. Определены маркеры костного метаболизма, ассоциированные с развитием остеопороза у больных лимфомой Ходжкина.

Конкретизация предикторов формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина позволит индивидуализировать программную терапию у пациентов осуществить своевременную коррекцию значимых факторов риска и оптимизировать диагностические подходы и тактику сопроводительной терапии больных лимфомой Ходжкина на этапе подготовки и при проведении химиолучевой терапии.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в разработке дизайна, формулировке цели и задач исследования. Автор самостоятельно осуществлял анализ данных литературы, отбор, клиническое обследование, курацию больных ЛХ и

лечение ряда пациентов из основной группы, интерпретацию данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, специальных лабораторных исследований, статистический анализ материала.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании результатов диссертационной работы автор рекомендует всем пациентам с лимфомой Ходжкина как на этапе первичной диагностики заболевания, так и спустя 1 год после достижения клинико-гематологической ремиссии оценивать общепопуляционные (возраст старше 52 лет, курение, отсутствие ожирения, переломы бедра у родителей в анамнезе), клинико-гематологические (наличие большой опухолевой массы, В- и б-симптомов, более 8 курсов полихимиотерапии, лучевой терапии в анамнезе, суммарная доза алкилирующих цитостатических препаратов превышающая 7500 мг, кумулятивная доза глюкокортикостероидов более 6250 мг) и эндокринные (лабораторные признаки гипотиреоза, гиперпаратиреоза, гипогонадизма) факторы риска развития остеопороза.

Предложенные автором формулы для моделирования риска развития остеопороза и алгоритм его раннего скрининга позволят более точно прогнозировать риск формирования нарушений костного ремоделирования как на этапе первичной диагностики опухолевого процесса, так и у больных лимфомой Ходжкина, находящихся на этапе клинико-гематологической ремиссии, через 1 год после химиолучевой терапии. Выдвинутые автором принципиальные положения и выводы, сделанные на основе полученных результатов, обоснованы и могут быть применены в отделениях гематологии и онкологии на всей территории Российской Федерации, а также в учебном процессе при подготовке студентов медицинских университетов, врачей – гематологов и онкологов на этапе постдипломного образования. Результаты исследования уже внедрены в практическую работу гематологического отделения и гематологического кабинета Городского гематологического центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Материалы диссертации внедрены в образовательные программы повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности «Гематология» федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, учебные программы постдипломного образования по специальности «Гематология» используются в учебном процессе со студентами на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна

Дизайн научно-исследовательской работы разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиции доказательной медицины. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки (160 пациентов, 60 из них обследованы проспективно) и использованием комплекса современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующим объемом представленной выборки пациентов и использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также применением современных методов статистической обработки и анализа данных.

Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования; достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, проведено полноценное обсуждение. Выводы диссертации сформулированы в соответствии с полученными результатами проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам; закономерно вытекают из 4 основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научно-

практическое значение.

Оценка содержания диссертации и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 160 страницах печатного текста и состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, главы «материалы и методы», пяти глав, посвященных результатам собственных исследований), обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и одного приложения. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 36 таблиц, 6 рисунков и 4 формулы, отличается ясностью и логичностью изложения, хорошим литературным языком. Библиографический указатель включает 227 источников, из них 26 отечественных и 201 зарубежных авторов.

Во введении автором сформулированы цель и задачи исследования, показана актуальность выбранной темы и степень ее разработанности, выделены научная новизна, методология и методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту, данные о внедрении результатов исследования.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который полно отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Обзор литературы соответствует теме научного исследования и позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентируется в изучаемой проблеме, демонстрирует умение анализировать материал и делать логические выводы, что позволяет ему акцентировать внимание на научно-практических вопросах, требующих дальнейшего изучения. Автором проведен тщательный целостный анализ отечественных и зарубежных представлений о распространенности остеопороза у больных лимфомой Ходжкина, факторах риска снижения минеральной плотности костной ткани, связанных с противоопухолевой терапией. Большое внимание уделено эндокринным нарушениям, развивающимся после проведенной химиолучевой терапии у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными новообразованиями, в том числе, у пациентов с лимфомой Ходжкина. К несомненным достоинствам следует отнести хороший литературный стиль с привлечением публикаций последних лет, что свидетельствует о достаточной эрудиции автора.

Во второй главе представлена подробная характеристика групп обследованных больных, дано детальное описание всех применяемых лабораторно-инструментальных методов обследования, использованных для достижения поставленной цели. Приведены детали дизайна исследования, критерии, использованные для отбора пациентов, специальные методы исследования (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и иммуноферментный анализ). Статистический анализ полученного материала проведен с использованием ROC-анализа с расчетом отношения шансов, корреляционного, дискриминантного и логистического регрессионного анализов.

Главы 3-7 посвящены анализу результатов собственных исследований.

В третьей главе автором проведено тщательное изучение частоты и структуры факторов риска развития остеопороза и остеопении. Несомненным достоинством работы является ее комплексный характер, изучение как традиционных, так и специфических для заболевания факторов риска остеопороза, а также его эндокринных детерминант. Автор показывает высокую частоту и многообразие лабораторных признаков гипотиреоза, гиперпаратиреоза, гипогонадизма у больных лимфомой Ходжкина, находящихся в клинко-гематологической ремиссии после противоопухолевой терапии, анализирует связи этих нарушений с состоянием костной системы. Несомненный интерес представляют данные о концентрациях дегидроэпиандростендиона, глобулина, связывающего половые гормоны у мужчин с лимфомой Ходжкина. Данные о гормональных изменениях, концентрациях маркеров костного ремоделирования, провоспалительным и противовоспалительным цитокинам расширяют представления о механизмах развития остеопороза при лимфоме Ходжкина. Важной частью работы является изучение патогенетических механизмов снижения минеральной плотности костной ткани. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что развитие остеопороза у больных лимфомой Ходжкина связано как с активацией костной резорбции, так и с неэффективным костеобразованием. Изучение маркеров костного метаболизма у больных лимфомой Ходжкина может быть использовано для оценки преимущественного механизма развития остеопороза и индивидуального подбора терапии.

В пятой главе на основании полученных в исследовании данных закономерным результатом стало создание с помощью пошагового регрессионного анализа и ROC –

анализа моделей, оценивающих риск формирования остеопороза в зависимости от пола пациентов и длительности заболевания (у больных с впервые выявленной лимфомой Ходжкина и у пациентов после перенесенной химиолучевой терапии). Использование данных формул позволит более точно прогнозировать риск снижения минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина.

В главе «Заключение» автором анализируются изложенные результаты исследования, дается их обоснование, проводится корректное сопоставление собственных результатов с имеющимися сведениями в отечественной и зарубежной литературе. Обсуждение проведено на достаточно высоком уровне.

С учетом полученных результатов предлагается эффективный и доступный в реальной клинической практике алгоритм для раннего скрининга остеопороза и остеопении у больных лимфомой Ходжкина в зависимости от общепопуляционных, клинико-гематологических и эндокринных детерминант с целью персонификации антиостеопоротической терапии.

Восемь выводов отражают основные результаты работы, соответствуют целям и задачам, органично вытекают из материалов диссертации.

Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ, хорошо иллюстрирована, выполнена на современном методическом уровне, написана литературным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Результаты исследования опубликованы в 21 печатной работе, в том числе, в 3-х научных журналах и изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 3 публикации в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем

представлены в автореферате, который соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний по его содержанию нет.

Вопросов и принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку диссертации, нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

1. С чем, на взгляд автора, связан более высокий индекс массы тела и процент жировой ткани у пациентов, перенесших лучевую терапию?
2. С какими из изученных факторов риска, по мнению автора, связана активация костной резорбции, а с какими неэффективность костеобразования?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают положительной оценки рецензируемой работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Войтко Марии Сергеевны «Клинико-гематологические и эндокринные детерминанты формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 — гематология и переливание крови; 3.1.19 – эндокринология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи – изучены факторы риска формирования остеопороза и разработан алгоритм его скрининга у пациентов с лимфомой Ходжкина.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Войтко Марии Сергеевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года

№ 842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 — гематология и переливание крови; 3.1.19 – эндокринология.

№ 842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 — гематология и переливание крови; 3.1.19 – эндокринология.

Отзыв обсужден на заседании проблемной комиссии «НМИЦ гематологии» Минздрава России “Фундаментальные и клинические исследования в гематологии, проблемы клинической и производственной трансфузиологии», Протокол №10 от 18 октября 2021 г.

Руководитель управления по
научной и образовательной работе,
Зав.отделом химиотерапии
парапротеинемических гемобластозов,
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
«18» октября 2021 г.

Л.П. Менделеева

Подпись д.м.н., профессора Л.П.Менделеевой «заверяю»
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
кандидат медицинских наук



У.Л. Джулакян

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4, тел.: +7 (495) 612-13-31,
e-mail: director@blood.ru