

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 21.2.001.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 6 декабря 2021 г. № 5

О присуждении Войтко Марии Сергеевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-гематологические и эндокринные детерминанты формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина» по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови; 3.1.19 – эндокринология принята к защите 4 октября 2021 г., протокол № 3 диссертационным советом Д 21.2.001.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д.40, совет утвержден приказом Минобрнауки России № 234/нк от 23.10.2018 г.

Соискатель Войтко Мария Сергеевна 18.01.1994 года рождения.

В 2016 году соискатель окончила лечебный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». В 2021 г. окончила аспирантуру по специальности «Гематология и переливание крови» на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работает ассистентом кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также врачом-гематологом в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №2».

Диссертация выполнена на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, профессор Поспелова Татьяна Ивановна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, заведующая кафедрой;

- доктор медицинских наук, профессор РАН Климонтов Вадим Валерьевич, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», заместитель руководителя филиала по научной работе, заведующий лабораторией эндокринологии.

Официальные оппоненты:

1) Демина Елена Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии института усовершенствования врачей;

2) Бардымова Татьяна Прокопьевна, доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия дополнительного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Менделеевой Ларисой Павловной, доктором медицинских наук, профессором, руководителем управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, указала, что диссертационная работа Войтко Марии Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи – изучения факторов риска формирования остеопороза и разработка алгоритма его скрининга у пациентов с лимфомой Ходжкина, что имеет важное значение для гематологии и эндокринологии.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликована 21 работа, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы, а также 3 публикации представлены в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и Web of Science).

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (Обзор литературы) / М. С. Войтко, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 65–72.

2. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина / М. С. Войтко, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 43–49.

3. Результаты терапии больных классической лимфомой Ходжкина за 10-летний период в г. Новосибирске / М. С. Войтко, Я. Ю. Шебуняева, Е. В. Мезит [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 3. – С. 4–16.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

1. Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» от академика РАН, доктора медицинских наук, профессора В.И. Коненкова;
2. Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова от доктора медицинских наук, профессора В.Я. Мельниченко;
3. Самарского государственного медицинского университета от доктора медицинских наук, профессора И.Л. Давыдкина;
4. Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии от доктора медицинских наук, профессора С.С. Бессмельцева;
5. Новосибирского национального исследовательского государственного университета от доктора медицинских наук, профессора Г.С. Солдатовой;
6. Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) от члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Н.А. Петуниной;
7. Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии от доктора медицинских наук, профессора Ж.Е. Белой;
8. Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова от доктора медицинских наук, профессора Кароновой Т.Л.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что основные научные направления деятельности представляемых кафедр и научных подразделений соответствуют тематике данной диссертационной работы, что подтверждается наличием у них научных публикаций в ведущих рецензируемых научных журналах по клинической медицине.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработан алгоритм раннего скрининга остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина с учетом изученных общепопуляционных, клинко-гематологических, иммуновоспалительных и эндокринных факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани;

- доказана связь с риском развития остеопороза возраста старше 52 лет, клинко-гематологических (использование 8 и более курсов полихимиотерапии, суммарная доза алкилирующих цитостатических препаратов ≥ 7500 мг, кумулятивная доза глюкокортикостероидов ≥ 6250 мг, суммарная доза циклофосфамида ≥ 7000 мг) и эндокринных факторов (концентрация свободного тироксина в сыворотке крови < 11 пмоль/л, концентрация тиреотропного гормона $\geq 1,95$ мМЕ/л, уровень паратгормона $\geq 78,6$ пг/мл, уровень прогестерона $\leq 0,9$ нмоль/л, концентрация фолликулостимулирующего гормона $\geq 6,95$ мМЕ/мл) у больных лимфомой Ходжкина;

- доказана прогностическая значимость иммуновоспалительных факторов в нарушении костного ремоделирования у пациентов в дебюте заболевания: установлена связь снижения минеральной плотности костной ткани с увеличением концентрации IL-6, IL-1 β , IL-1RA и снижением IL-4;

- предложен индивидуальный подход к применению антиостеопоротической терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина на основании результатов иммунологического исследования маркеров костного ремоделирования (остеокальцина и СТХ-I);

- предложены формулы для моделирования риска развития остеопороза и апробирован алгоритм его раннего скрининга, которые позволят более точно прогнозировать риск снижения минеральной плотности костной ткани, как на

этапе первичной диагностики опухолевого процесса, так и у больных лимфомой Ходжкина после перенесенной химиолучевой терапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказана высокая распространенность остеопороза и остеопении у больных лимфомой Ходжкина (40,6% обследуемых) после химиолучевой терапии;

- установлены связи между снижением минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина и возрастом, кумулятивной дозой алкилирующих цитостатических препаратов, суммарной дозой глюкокортикостероидов, проведением лучевой терапии, количеством проведенных курсов полихимиотерапии, композитным составом тела, функциональными нарушениями щитовидной железы, паращитовидных желез и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, цитокиновым дисбалансом, изменением концентрации маркеров костного ремоделирования;

- изложены новые подходы к разработке и научному обоснованию персонафицированной оценки риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у больных лимфомой Ходжкина в виде расчетных моделей и алгоритма раннего скрининга;

- применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: клинические, инструментально-диагностические, биохимические, иммунологические, статистические.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработана и внедрена усовершенствованная система оценки риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина в клиническую практику Новосибирской Городской клинической больницы №2 и клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН;

- определены перспективы практического использования полученных результатов исследования в клинической практике врачей гематологов и эндокринологов;

- определены с помощью ROC-анализа с расчетом отношения шансов пограничные значения отдельных гормонов (концентрация свободного тироксина в сыворотке крови < 11 пмоль/л, концентрация тиреотропного гормона $\geq 1,95$ мМЕ/л, уровень паратгормона $\geq 78,6$ пг/мл, уровень прогестерона $\leq 0,9$ нмоль/л, концентрация фолликулостимулирующего гормона $\geq 6,95$ мМЕ/мл), которые могут быть использованы для индивидуализации риска развития остеопороза у пациентов после химиолучевой терапии;

- определены с помощью ROC-анализа с расчетом отношения шансов пограничные значения лабораторных маркеров активности опухолевого процесса (концентрация ЛДГ в сыворотке крови ≥ 593 Ед/л, СОЭ ≥ 28 мм/ч, количество лимфоцитов $\leq 21,5$ %, СРБ $\geq 7,95$ мг/л, количество лейкоцитов $\geq 8,90$ тыс/мкл, концентрация гемоглобина ≤ 122 г/л), которые могут быть дополнительно применены в качестве предикторов снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с впервые выявленной лимфомой Ходжкина;

- представлены рекомендации для гематологической службы о совместном наблюдении со специалистами-эндокринологами больных лимфомой Ходжкина с выявленными лабораторными изменениями, свидетельствующими об эндокринных нарушениях;

- представлены рекомендации о необходимости исследования маркеров костного ремоделирования (остеокальцина в сыворотке крови и мочевой экскреции С-терминального телопептида проколлагена I типа) для выявления ведущего патогенетического механизма потери костной ткани с целью индивидуального подбора антиостеопоротической терапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- результаты исследования получены с использованием сертифицированного оборудования и материалов на базе лаборатории эндокринологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии –

филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» и Центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

- теория построена на библиографических данных, описывающих современное представление о проблеме нарушения костного метаболизма у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, ятрогенных факторах риска развития остеопороза и возможном влиянии опухолевой прогрессии на изменения костного метаболизма;

- использовано сравнение авторских данных с передовым опытом отечественных и зарубежных исследований в этой области;

- установлено совпадение авторских данных с результатами, полученными отечественными и зарубежными исследователями;

- использованы современные методы сбора и обработки информации: формирование групп по заданным критериям, клинико-функциональные, биохимические, молекулярно-биологические методы, статистическое исследование с использованием корреляционного, многофакторного регрессионного, ROC анализа с расчетом отношения шансов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании, разработке концепции и дизайна, организации и проведении исследования, наблюдении больных, лечении ряда пациентов, изучении полученного материала, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, проведении клинических исследований, формировании базы данных и проведении ее статистической обработки, анализе, обобщении, обсуждении результатов, полученных лично соискателем, подготовке публикаций по теме диссертации.

Соискатель Войтко М.С. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 6 декабря 2021 г. диссертационный совет Д 21.2.001.01 принял решение присудить Войтко Марии Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук за решение научной задачи, имеющей значение для гематологии и эндокринологии.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови и 3 докторов наук по специальности 3.1.19 – эндокринология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета и 3 членов совета, введенных в совет по специальности эндокринология, проголосовали: за – 23, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель
диссертационного совета

Елыкомов Валерий Анатольевич



Ученый секретарь
диссертационного совета

Антропова Оксана Николаевна

6 декабря 2021 г.