

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Деминой Елены Андреевны на диссертацию Войтко Марии Сергеевны на
тему «Клинико-гематологические и эндокринные детерминанты
формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови; 3.1.19 –
эндокринология**

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Войтко Марии Сергеевны посвящена решению актуальной научной задачи – изучению клинических, гематологических и эндокринных предикторов формирования остеопороза и низкоэнергетических переломов у больных лимфомой Ходжкина.

Лимфома Ходжкина – одно из наиболее часто встречающихся В-клеточных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний среди лиц молодого трудоспособного возраста. Прогресс в понимании биологии лимфомы Ходжкина и широкое использование высокоэффективных современных программ противоопухолевой терапии не только увеличили выживаемость больных, но и сделали лимфому Ходжкина потенциально излечимым заболеванием. Эти успехи в лечении лимфомы Ходжкина обозначили и новую задачу: не только увеличение длительности жизни, но и повышение её качества до уровня качества жизни здоровых сверстников. Вместе с тем поздние осложнения, связанные с химиолучевой терапией, становятся все более признанной проблемой для мирового медицинского сообщества по мере увеличения числа пациентов, излечившихся от лимфомы Ходжкина. Риск их возникновения связан с вариантом терапии, возрастом пациентов, коморбидным фоном и другими факторами.

Многие препараты, которые используются при лечении лимфомы Ходжкина

обладают поздней токсичностью. Так антрациклиновые антибиотики могут приводить к развитию кардиотоксичности на всех этапах лечения, блеомицин приводит к формированию пневмонитов, применение алкилирующих цитостатических препаратов и прокарбазина повышает риск развития вторичных опухолей и гипогонадизма. Лучевая терапия может стать причиной не только развития вторых опухолей, но и кардиомиопатий, фиброзных изменений в легких и печени, нарушении функции щитовидной железы. Снижение функции щитовидной железы в свою очередь, наряду с гипогонадизмом, оказывают косвенное влияние на ремоделирование костной ткани и повышают риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов в данной группе пациентов. В клинических исследованиях, посвященных снижению минеральной плотности костной ткани у больных гемобластозами, установлено, что патогенез вторичного остеопороза может носить многофакторный характер и включать в себя, как эффекты самого опухолевого процесса, так быть результатом влияния полихимиотерапии, стероидной и лучевой терапии, а также следствием трансплантации костного мозга.

Тем не менее для большинства онкогематологических заболеваний, в том числе и для лимфомы Ходжкина, не выяснено, в какой степени отдельные факторы риска влияют на костное ремоделирование и различается ли это влияние в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, гистологического типа опухоли и характера терапии.

Исходя из высокой значимости социальных последствий остеопороза - высокого уровня нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность, следует считать обоснованным и целесообразным изучение предикторов изменения минеральной плотности костной ткани у данной категории больных. Однако, исследования, посвященные изучению факторов риска остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, как в зарубежной, так и отечественной литературе весьма немногочисленны.

До настоящего времени не выявлены объективные предикторы формирования остеопороза. С позиций доказательной медицины не созданы оптимальные модели для расчета риска снижения минеральной плотности костной ткани и не создан алгоритм для раннего скрининга нарушений костного ремоделирования у больных лимфомой Ходжкина.

В этой связи диссертационная работа Войтко М.С., посвященная изучению общепопуляционных, клинических, гематологических, молекулярно-биологических и эндокринных фактов риска формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Заявленной целью исследования явилось установление клинических, гематологических и эндокринных факторов риска формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина и разработка алгоритма скрининга его развития. Для достижения поставленной цели автором определены и решены 6 конкретных задач.

Материал, представленный в диссертации, соответствует цели и всем 6 задачам работы. Спектр и количество использованных автором источников достаточны для освещения проблемы и соответствующих методов ее решения, включают достаточное количество публикаций последних лет.

На защиту соискателем вынесено 4 положения, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы, полученные исходя из цели и задач исследования.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы в рамках аспирантуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и соответствует

специальности «Гематология и переливание крови» – 3.1.28 и «Эндокринология» – 3.1.19.

В своей работе диссертант квалифицированно формулирует научную задачу, определяет цель исследования и пути ее достижения. Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности выносимых на защиту научных положений, которые соответствуют полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем выборки в рецензируемой диссертационной работе достаточен для обоснования выводов (160 пациентов, из которых 60 больных обследованы проспективно), примененные автором методы исследования позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы резюмирующие разделы диссертации.

Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистического анализа (в том числе ROC-анализ с расчетом отношения шансов, многофакторный регрессионный и дискриминантный анализы) и полученные результаты детально проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит материалам, отражающим изучаемую проблематику и опубликованным в ведущих научных изданиях.

Главные итоги диссертации опубликованы в 21 печатном издании, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 3 публикации в журналах, входящих в

международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и Web of Science).

Личный вклад автора состоит в непосредственном сборе и обработке клинического материала, его систематизации и в формировании базы данных пациентов с лимфомой Ходжкина. Соискателем лично проведен анализ данных литературы по теме диссертации и анализ результатов работы.

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

Научная новизна выполненного исследования заключается в том, что автором впервые на основании проведенного комплексного исследования выявлена высокая распространенность остеопороза и низкоэнергетических переломов в популяции больных лимфомой Ходжкина.

Безусловной заслугой автора является выявление предиктивной роли отдельных факторов, таких, как возраст, кумулятивная доза алкилирующих цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов; концентрация ТТГ, Т4, паратгормона, ФСГ, прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны, $IL1\beta$ -RA, IL -4 на костное ремоделирование. Использование методов ROC- и многофакторного регрессионного анализов, доказало самостоятельную негативную роль этих факторов в развитии остеопороза. Полученные результаты позволили автору обоснованно сформировать алгоритм раннего скрининга выявления остеопороза у больных лимфомой Ходжкина.

Особо следует отметить выявление автором взаимосвязи гормональных изменений с развитием остеопороза и остеопении у пациентов, получавших лечение по поводу лимфомы Ходжкина. Проведенный анализ доказал высокую распространенность гормональных изменений у больных лимфомой Ходжкина, находящихся в периоде клинико-гематологической ремиссии после полихимиотерапии и химиолучевой терапии. Наибольшее значение в

прогнозировании риска снижения минеральной плотности костной ткани имели такие эндокринопатии, как гипотиреоз, гиперпаратиреоз и гипогонадизм. Полученные результаты позволили обоснованно рекомендовать скрининг эндокринных нарушений и, при необходимости, проводить коррекцию данных нарушений с участием специалистов-эндокринологов у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших эскалированные программы полихимиотерапии и лучевой терапии. Выявленные изменения концентраций гормонов щитовидной железы, паращитовидных желез и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы вошли в основной алгоритм скрининга и в модели риска развития остеопороза.

Комплексный анализ иммуновоспалительных факторов (отдельных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов) позволил автору выявить новые информативные и доступные факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у больных, с впервые выявленной лимфомой Ходжкина до начала химиолучевой терапии и обоснованно доказать роль самого опухолевого процесса в развитии остеопороза.

Ценным для практического здравоохранения результатом проведенного исследования является определение маркеров костного ремоделирования (остеокальцина и С-терминального телопептида коллагена I типа) и установление их связи с денситометрическими показателями. Показано, что нарушения метаболизма костной ткани у больных ЛХ включают как активацию костной резорбции, так и снижение костеобразования. Эти данные, безусловно, помогут врачам-клиницистам в подборе индивидуальной антиостеопоротической терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость работы характеризуется изучением роли клинко-гематологических и эндокринных предикторов развития нарушений костного ремоделирования у больных лимфомой Ходжкина. По результатам работы

установлена роль химиолучевой терапии в формировании дисфункций эндокринных желез, показана их связь со снижением минеральной плотности костной ткани в периоде клинико-гематологической ремиссии. Выявлена взаимосвязь нарушения цитокинового баланса, вызванного опухолевым процессом, у пациентов с впервые выявленной ЛХ с риском снижения МПК на этапе индукции ремиссии и после проведенной противоопухолевой терапии.

Результаты, полученные Войтко М.С. в ходе исследования, расширяют возможности ранней профилактики остеопороза и персонализированного подхода к скринингу основных факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани. Автором показано, что оценка костного метаболизма у больных лимфомой Ходжкина может быть использована для индивидуального выбора антиостеопоротической терапии с целью увеличения ее эффективности.

Материалы работы широко представлены в форме докладов на международных, межрегиональных, городских научно-практических конференциях.

Результаты проведенного исследования используются в научной и педагогической работе и внедрены в клиническую практику гематологического отделения и гематологического кабинета ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», гематологического отделения Новосибирской областной клинической больницы, эндокринологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Института цитологии и генетики СО РАН, кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови, а именно: пункту 4 «Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней системы крови, а также патологических

состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных», а также паспорту специальности 3.1.19 – эндокринология, а именно: пункту 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

Оценка содержания диссертации

Диссертация Войтко М.С. построена классическим образом, цель и задачи сформулированы понятно и отражают основную идею диссертационной работы. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 36 таблицами, 6 рисунками, 4 формулами и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике исследуемой группы и методам исследований, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя литературы с привлечением публикаций последних лет и приложением.

Обзор литературы анализирует проблему распространенности остеопороза, остеопении и низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина, освещает возможные факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани, возникающие вследствие влияния различных методов комбинированной химиолучевой терапии, представляет данные о характеристиках и результатах клинических исследований, оценивающих нарушения костного ремоделирования у пациентов с гемобластомами.

Во второй главе описаны все разделы дизайна исследования, дана подробная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с лимфомой Ходжкина. Подробно описаны характеристики используемых в работе методов исследования. Выбранные автором клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам работы, являются современными и достаточными для получения планируемых результатов. Методы статистического анализа описаны полно и понятно, соответствуют современным требованиям и вопросов не вызывают.

В пяти разделах третьей главы автор излагает результаты изучения частоты снижения минеральной плотности костной ткани и структуры предикторов развития остеопороза, полученные в обсервационном исследовании с фрагментами проспективного исследования на когорте пациентов с лимфомой Ходжкина. Дается оценка информативности изменений гормонов щитовидной железы, паращитовидных желез и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ТЗ, свободный Т4, ТТГ, паратгормон, ФСГ, ЛГ, прогестерон, свободный тестостерон, ДГЭА-С, ГСПГ), прогностической ценности биомаркеров плазмы крови (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-4, TNF- α) с установлением их пороговых величин, определяющих риск развития остеопороза у больных лимфомой Ходжкина. Установлена самостоятельная значимость отдельных изучаемых показателей, в частности: повышенной мочевой экскреции С-терминального телопептида коллагена I типа и низкой концентрации остеокальцина в определении риска снижения минеральной плотности костной ткани. Указанные факторы дают возможность их использования в качестве маркеров, определяющих патогенетический подход к антиостеопоротической терапии у данной группы пациентов. Изучено влияние изменений композитного состава тела на костную ткань: определено протектирующее влияние жировой ткани на развитие остеопороза у больных лимфомой Ходжкина. Итогом анализа, проведенного в третьей главе, стало создание моделей для расчета риска снижения минеральной плотности костной ткани в

зависимости от пола и длительности заболевания. Для каждой модели определяли минимальное количество необходимых факторов, имеющих клиническое значение, не коррелирующих друг с другом и показавших статистически значимое влияние на риск формирования остеопороза.

Раздел «Заключение» содержит формулировку основных положений диссертации и представляет собой хорошо проработанное и обоснованное подведение итогов исследования. Диссертантом анализируются представленные результаты исследования, дается их научное обоснование и корректное сопоставление с данными российских и зарубежных авторов, проводится глубокий анализ литературы, использованной автором. Глава завершается алгоритмом раннего скрининга остеопороза у больных лимфомой Ходжкина, сформированного на основании обобщения полученных результатов исследования.

Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации. Изложенный на 26 страницах автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Войтко Марии Сергеевны на тему «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 содержится решение задачи – изучение распространенности и предикторов формирования остеопороза и

низкоэнергетических переломов у больных лимфомой Ходжкина, имеющая важное и перспективное значение для российской медицины. По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Войтко Марии Сергеевны, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Т.И. Поспеловой, доктора медицинских наук, профессора РАН В.В. Климонтова полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении 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 её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 – гематология и переливание крови; 3.1.19 – эндокринология.

«26» октября 2021

Профессор кафедры гематологии и

клеточной терапии института усовершенствования врачей

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России

д.м.н., профессор

Демина Елена Андреевна

Подпись д.м.н. Деминой Е.А. заверяю:

Ученый секретарь

ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России

д.м.н., профессор



Матвеев Сергей Анатольевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70

+7 (495) 603-72-18

iuv-uoo@yandex.ru