

ОТЗЫВ

на автореферат 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 диссертации.

Прогресс в разработке персонифицированной комплексной терапии лимфомы Ходжкина позволяет достигать стойкой ремиссии почти у 90% заболевших. Повышение выживаемости и выздоровление пациентов оказались возможными, благодаря совершенствованию протоколов химиотерапии, программ сопроводительного лечения, лучевой терапии. Не менее важной в успешном лечении больных лимфомой Ходжкина явилась интеграция в клиническую практику достижений иммунологии и молекулярной биологии. В то же время накопленные к настоящему времени литературные данные и клинический опыт показывают, что пациенты с лимфомой Ходжкина страдают от отдаленных последствий противоопухолевой терапии, которые приводят к инвалидизации, требуют дополнительного лечения и даже являются фатальными. Вместе с тем, ранняя профилактика поздних осложнений могла бы обеспечить должное качество жизни этих пациентов.

Результатами работ зарубежных коллег последних 10 лет показано, что к серьезным отсроченным эффектам терапии при лимфоме Ходжкина относят легочные, сердечно-сосудистые осложнения, вторичные злокачественные опухоли, нарушения функции эндокринной и репродуктивной систем. Одной из наиболее значимых проблем в современной онкогематологии является остеопороз и связанные с ним низкоэнергетические переломы.

Однако, несмотря на высокую актуальность проблемы снижения минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина, литературные данные о предикторах развития остеопороза и особенностях костного метаболизма у больных ЛХ фрагментарны и не позволяют составить общее впечатление о данной проблеме. Немногочисленные российские публикации, в которых анализируется риск снижения минеральной плотности костной ткани у больных с гемобластозами, в основном, касаются осложнений у пациентов с неходжкинскими лимфомами и острыми лимфобластными лейкозами. Основные исследования по изучению нарушений костного метаболизма у больных лимфомой Ходжкина выполнены в Китае, Европе и США. Тем не менее, до настоящего времени не была представлена подробная структура возможных детерминант развития остеопороза, связанных как с эффектами самой опухоли, так и с последствиями химиолучевой терапии, не изучен механизм

снижения минеральной плотности костной ткани в данной группе пациентов, не определен наиболее оптимальный инструмент для раннего скрининга остеопороза у больных лимфомой Ходжкина доступный для применения в рутинной практике.

Все вышеперечисленное определяет актуальность темы выбранной для диссертационной работы М.С. Войтко, делая ее областью интереса современной онкогематологии и эндокринологии.

Автореферат построен логично, написан простым языком, хорошо иллюстрирован. Диссертация имеет четко продуманный дизайн, адекватно подобранные группы исследования и контроля. При анализе использован широкий спектр современных методов молекулярно-биологического исследования и статистического анализа материала. Достоверность выводов не вызывает сомнений; положения, выносимые на защиту, аргументированы. Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины.

Научная новизна работы

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором впервые определена распространенность остеопороза и спектр основных общепопуляционных, клинко-гематологических, иммуновоспалительных и эндокринных факторов формирования остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина. При этом часть больных обследована проспективно, а результаты исследования подтверждают вклад не только комбинированной химиолучевой терапии, но и самой лимфомы Ходжкина в снижение минеральной плотности костной ткани.

Безусловно интересным и новым разделом работы является изучение прогностической роли изменений уровня гормонов щитовидной железы, паращитовидных желез, гипоталамо-гипофизарно-гонадной и надпочечниковой систем в развитии остеопороза и остеопении. С помощью ROC-анализа с расчетом отношения шансов автором определены пороговые значения изучаемых гормонов, позволяющие выявить снижение минеральной плотности костной ткани после проведения эскалированных протоколов химиотерапии и лучевой терапии, что является важным результатом проведенного исследования. Кроме того, автором впервые выявлено снижение маркеров костеобразования как при нормальной минеральной плотности костной ткани, так и при ее снижении у больных лимфомой Ходжкина. Маркеры активация костной резорбции были повышены при остеопении и остеопорозе. Таким образом, диссертантом впервые установлено, что развитие вторичного остеопороза у больных лимфомой Ходжкина, связано с активацией костной резорбции при низком уровне костеобразования.

Войтко М.С. получены данные о взаимосвязи повышенного уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL1- β , IL-6) со снижением минеральной

плотности костной ткани у больных с впервые выявленной лимфомой Ходжкина после проведения курсов лучевой и полихимиотерапии.

Полученные результаты работы позволили диссертанту предложить для использования алгоритм и формулы для расчета риска развития остеопороза у разных групп пациентов с лимфомой Ходжкина (отдельно у мужчин и женщин, больных лимфомой Ходжкина, у больных с впервые выявленным заболеванием и у пациентов, находящихся в клинико-гематологической ремиссии), которые соответствует парадигме персонализированной медицины.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость связана со структурированием общепопуляционных и специфических для лимфомы Ходжкина факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани. Наиболее значимыми предикторами развития остеопороза являются: возраст старше 52 лет, использование 8 и более курсов полихимиотерапии; суммарная доза алкилирующих цитостатических препаратов ≥ 7500 мг, кумулятивная доза глюкокортикостероидов более ≥ 6250 мг, суммарная доза циклофосфида ≥ 7000 мг, 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. Вместе с тем, определена роль цитокинового дисбаланса в формировании нарушений костного ремоделирования на этапе индукции ремиссии и после проведенной противоопухолевой терапии. Результаты, полученные в ходе исследования, позволили усовершенствовать подходы к стратификации риска, прогнозированию и скринингу остеопороза у больных лимфомой Ходжкина и обосновывают использование алгоритма и моделей для расчета риска снижения минеральной плотности костной ткани.

Результаты исследования внедрены в практику гематологического отделения ГБУЗ НСО Городской больницы №2 г. Новосибирска, гематологического отделения Новосибирской Областной клинической больницы, а также в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ.

Заключение

Диссертация М. С. Войтко «Клинико-гематологические и эндокринные детерминанты формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой, соответствующей п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови; 3.1.19 – эндокринология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет Д 21.2.001.01 на базе ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

Заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии Института Усовершенствования Врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

27 октября 2021

Мельниченко Владимир Ярославович

Подпись Мельниченко Владимира Ярославовича заверяю:

Ученый секретарь ИУВ ФГБУ

«НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России



доктор медицинских наук,

профессор

Матвеев С.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Тел.: +7 499 464-03-03; e-mail: iuv@pirogov-center.ru, сайт :www.pirogov-center.ru