

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.19. Эндокринология) профессора кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бирюковой Елены Валерьевны на диссертационную работу Китаевой Юлии Сергеевны на тему «Распространенность и факторы риска формирования нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», представленную к защите в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.20, созданный на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

### Актуальность темы

Серьезной проблемой для здравоохранения растущее число лиц с остеопорозом, развивающимся в том числе и под влиянием фармакотерапии, нарушающей процессы костного ремоделирования, применяемой для лечения многих заболеваний, и относящегося к категории вторичного остеопороза. Чрезвычайно важен тот факт, что остеопороз является обратимым, что предопределяет необходимость профилактики и раннего начала терапии этого состояния.

Диссертационная работа Китаевой Юлии Сергеевны посвящена решению актуальной научной задачи изучению клинических и гематологических предикторов формирования остеопороза и низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии. Широкое использование высокоэффективных современных программ противоопухолевой терапии не только увеличивает выживаемость больных, но и делает лимфому Ходжкина потенциально излечимым заболеванием. Многие препараты, которые используются при лечении лимфомы Ходжкина обладают поздней токсичностью, которая оказывает

косвенное влияние на ремоделирование костной ткани и повышает риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов в данной категории пациентов.

Исследования, посвященные изучению остеопатий у пациентов с лимфомой Ходжкина, немногочисленны как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Не выяснено, в какой степени отдельные факторы риска влияют на костное ремоделирование и различается ли это воздействие в зависимости от возраста, пола пациента, стадии заболевания, гистологического типа опухоли и характера терапии. Не определена структура клинико-гематологических предикторов формирования остеопороза, место дополнительных методов ранней диагностики остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина

В этой связи диссертационная работа Китаевой Ю.С., посвященная изучению общепопуляционных, клинических и гематологических факторов риска формирования остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии является актуальной и своевременной.

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

Согласно поставленной цели исследования Китаевой Ю.С. были выделены шесть задач, решению каждой из которых соответствует конкретная часть определенного раздела диссертационной работы. Объем каждого раздела исследования представляется достаточным для получения достоверных результатов. Методическая часть работы описана подробно и соответствует основным требованиям научного исследования.

Автором был проведен анализ 88 пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии; изучены остеоденситометрические показатели, трабекулярный костный индекс. Изучена целесообразность определения трабекулярного костного индекса в дополнение к двухэнергетической абсорбциометрии для более точной оценки степени повреждения костной микроструктуры и риска низкоэнергетических переломов.

Разработана прогностическая модель определения риска остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на разных этапах лечения и необходимости проведения профилактических мероприятий.

Для анализа результатов использовались современные методы статистической обработки полученных результатов, соответствующие цели и задачам исследования, что выгодно отличает данную работу и подтверждает значимость ее результатов.

Выводы и рекомендации определяются соответствием цели и задачам исследования, репрезентативным клиническим материалом, применением современных методов исследования, детальным анализом полученных данных. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы и логично вытекают из полученных результатов, основаны на убедительных статистических данных. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и тщательно проанализирован автором.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Тема исследования и поставленные автором цель и задачи соответствуют специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Автором впервые изучена распространенность у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты противоопухолевой терапии. Выявлена высокая распространенность снижения минеральной плотности кости у данной категории пациентов, что вносит свой вклад в клинический симптомокомплекс, прогноз заболевания и подтверждает необходимость проведения ранней диагностики изменений костной ткани у больных лимфомой Ходжкина.

Впервые определена структура факторов риска остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на разных этапах лечения. Диссертантом продемонстрирована роль различных вариантов терапии (цитостатической терапии, глюкокортикоидов и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) в развитии остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой

Ходжкина, получивших стандартную полихимиотерапию в сравнении с пациентами, получившими к ней дополнительно аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Несомненным преимуществом работы является то, что отмечена значимость особенностей фармакотерапии основного заболевания (количество курсов химиотерапии, кумулятивная доза цитостатиков и глюкокортикоидов, проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), как факторов риска формирования остеопороза.

Впервые обосновано применение трабекулярного костного индекса в когорте пациентов с лимфомой Ходжкина, включающей в себя больных с поражением костного мозга и женщин с развитием ранней постцитостатической аменореей, в качестве предпочтительного метода оценки микроархитектоники костной ткани. Использование трабекулярного костного индекса позволило стратифицировать риск развития низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии.

Автором разработана прогностическая модель необходимости профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на фоне патогенетической терапии, позволяющий определить анализируемые факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани в зависимости от их влияния на исход и необходимость проведения профилактических мероприятий.

Достоверность полученных результатов исследовательской работы подтверждается использованием достаточной выборки пациентов, полученных результатов, выводов и рекомендаций, детальным анализом полученных данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации подтверждаются результатами собственных исследований. Выводы соответствуют поставленным задачам.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты диссертационной работы Ю.С. Китаевой имеют несомненную научную и практическую значимость. Теоретическая значимость работы состоит в установлении механизмов формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина с учетом роли основного заболевания, проведенного цитостатического лечения. В исследуемой работе определена роль общих и специфических факторов риска остеопении/остеопороза, а также показаны закономерности развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, с поражением костного мозга и у женщин с лимфомой Ходжкина, с вторичной постцитостатической аменореей. Автором определена область применения и обосновано использование трабекулярного костного индекса в когорте пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии в качестве предпочтительного метода оценки микроархитектоники костной ткани.

Практическая значимость работы состоит в оптимизации подходов к ранней диагностике и прогнозированию риска остеопороза у данной категории больных.

Автором создана прогностическая модель определения риска развития остеопении/остеопороза и необходимости профилактических мероприятий у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших стандартную полихимиотерапию в сравнении с пациентами, получившими к ней дополнительно аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование «Распространенность и факторы риска формирования нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (п. 2 – изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов; п.3 – совершенствование методов инструментальной диагностики; п.4 – изучение механизмов эффективности немедикаментозных методов воздействия; п. 5 -

совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострений).

### **Публикации**

Результаты выполненного исследования опубликованы в 9 научных работах соискателя, в том числе в 5 статьях периодических изданий, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 из которых, статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 4 публикации по результатам исследования в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций с международным участием.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа Китаевой Юлии Сергеевны построена по традиционному типу и включает в себя введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 149 страницах машинописного текста, включает 21 таблицу, 25 рисунков, 2 клинических случая. Работа написана литературным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

Во введении автором обоснована актуальность исследования, проведен обзор литературы по изучаемой проблеме, позволяющий сделать вывод, что свидетельствует о глубокой проработке автором литературных источников по теме диссертации.

Вторая глава посвящена дизайну и методам исследования. Диссертантом подробно представлена характеристика исследуемых групп пациентов, описаны

методы диагностики, а также статистические методики и данные, полученные в ходе работы.

Третья глава представлена результатам собственного исследования автора. Диссертант последовательно анализирует общепопуляционные и клинико-гематологические факторы, ассоциированные со снижением минеральной плотности костной ткани и развитием низкоэнергетических переломов у больных лимфомой Ходжкина, показывает связи между изменениями минеральной плотности костной ткани и характером проводимой терапии (химиотерапия, лучевая терапия, дозы цитостатических препаратов и глюкокортикоидов, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток). Одной из важных особенностей работы является изучение автором микроархитектоники костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, включающие пациентов с поражением костного мозга в дебюте заболевания и женщин в ранней постцитостатической аменорее, после противоопухолевой терапии.

В главе «Обсуждении результатов» автором суммирован и проанализирован материал предыдущих глав, представлено сопоставление результатов собственного исследования с данными литературы.

Библиографический список включает 150 источников, из них 42 — отечественных авторов и 108 — иностранных, в основном представленных работами за последние 5 лет.

Выводы следуют из основных положений диссертации и соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации аргументированы и актуальны для клинической практики.

Полученные автором результаты, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам исследования, аргументированы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

## **Замечания и комментарии по содержанию и оформлению диссертации**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Китаевой Юлии Сергеевны на тему «Распространенность и факторы риска формирования нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» нет. В ряде мест в тексте встречаются опечатки, которые не влияют на общую положительную оценку работы.

Автору задано несколько уточняющих вопросов, оппонент получил на них исчерпывающие ответы.

В рамках дискуссии хотелось бы обсудить следующее:

- анализировали ли Вы изучаемые параметры состояния костной ткани в зависимости от пола?

- в разработанной прогностической модели профилактики остеопороза и остеопении у пациентов с лимфомой Ходжкина наиболее вероятно необходимость профилактики снижения МПК у пациентов мужского пола (менее у женщин), как это объяснить, поскольку женский пол - значимый фактор риск развития остеопороза и у многих женщин - участниц исследования была постцитостатической аменореей?

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Китаевой Юлии Сергеевны тему «Распространенность и факторы риска формирования нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение поставленных задач, а именно определена роль клиничко-гематологических факторов риска развития остеопороза, обосновано применение трабекулярного костного индекса у пациентов с лимфомой Ходжкина, а также разработана



