

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни), доцента, доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Царенок Светланы Юрьевны 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

В последние годы достигнуто повышение эффективности противоопухолевой терапии и увеличение продолжительности жизни у пациентов с гемобластозами, в том числе с лимфомой Ходжкина. Все более актуальным становится изучение осложнений цитостатической терапии, которые могут регистрироваться не только во время лечения пациента, но и через многие годы после его окончания. Поздние осложнения противоопухолевой терапии могут затрагивать опорно-двигательную систему, включая развитие остеопороза и низкоэнергетических переломов. Известно, что поражение костной ткани у больных лимфомой Ходжкина может возникать вследствие выработки остеокласт-активирующих факторов клетками Березовского Рид — Штернберга, а также в результате полихимиотерапии.

В настоящее время работы, посвященные идентификации факторов риска развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, единичны. Не разработаны требования и показания к профилактике остеопороза у данной категории пациентов. Однако, требует более глубокого изучения роль патогенетической терапии в снижении минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с лимфомой Ходжкина, в том числе у лиц с поражением костного мозга в дебюте заболевания и женщин с вторичной постцитостатической аменореей. Специального изучения требует оценка целесообразности определения трабекулярного костного индекса в дополнение к проводимой двухэнергетической абсорбциометрии для более точной верификации нарушений микроархитектоники костной ткани и оценки риска низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина, в том числе среди лиц с поражением костного мозга в дебюте заболевания и у женщин с вторичной постцитостатической аменореей.

С учетом изложенного, не вызывает сомнений актуальность диссертационного исследования Ю.С. Китаевой, целью которого стало решение важной научной задачи — определение основных детерминант формирования остеопороза и разработка прогностической модели для определения плана профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина.

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

Теоретическим обоснованием представленной диссертационной работы являются результаты отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению возможности прогнозирования необходимости профилактических мероприятий и ранней диагностики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина с помощью двухэнергетической

абсорбциометрии (DXA-денситометрии), в том числе применение трабекулярного костного индекса.

Выводы, полученные в результате проведенного исследования, позволили определить роль патогенетической терапии лимфомы Ходжкина в снижении минеральной плотности костной ткани. Установлено, что у пациентов, которым наряду с полихимиотерапией проводилась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, степень снижения МПК, Z-критерия и T-критерия выше, чем у больных, получивших стандартную полихимиотерапию.

Применение методики определения трабекулярного костного индекса в качестве дополнения к стандартной денситометрии позволяет более точно верифицировать признаки нарушения костной микроархитектоники и риск остеопоротических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина, в том числе у лиц с поражением костного мозга в дебюте заболевания и женщин с вторичной постгипоталамической аменореей.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы и логично вытекают из полученных результатов, базируются на убедительных статистических данных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

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

Достоверность и объективность, полученных результатов исследовательской работы подтверждаются использованием достаточной выборки пациентов, полученных результатов, выводов и рекомендаций, репрезентативным клиническим материалом, применением современных методов исследования, детальным анализом полученных данных. Дизайн

исследования соответствует поставленным цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в работе, подтверждаются результатами собственных исследований. Выводы, сформулированные автором, соответствуют поставленным задачам и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что впервые изучены и сопоставлены денситометрические показатели костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина на фоне стандартной полихимиотерапии и при дополнении последней аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Впервые проведена оценка целесообразности определения трабекулярного костного индекса в дополнение к проводимой двухэнергетической абсорбциометрии для более точной верификации нарушений микроархитектоники костной ткани и оценки риска низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина, в том числе среди лиц с поражением костного мозга в дебюте заболевания и у женщин с вторичной постгипоталамической аменореей. Определено значение трабекулярного костного индекса как предиктора риска развития низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина на разных этапах лечения. По данным, полученным в ходе научной работы, проведена детализация структуры факторов риска низкоэнергетических переломов в группах пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии. Диссертантом разработана прогностическая модель, позволяющая персонализировано определять необходимость профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на фоне патогенетической терапии. Избранный алгоритм позволяет определить анализируемые факторы риска снижения МПК в зависимости от их влияния на исход.

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 определении роли общих и специфических факторов риска остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших патогенетическую терапию, а также в обосновании применения 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, что позволяет стратифицировать риск развития низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии. Практическая значимость работы состоит в разработке и внедрении в практику принципов ранней диагностики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших патогенетическую терапию, а также обосновании использования трабекулярного костного индекса у пациентов с лимфомой Ходжкина, включающие в себя пациентов с поражением костного мозга и женщин с развитием ранней постцитостатической аменореи, получивших разные варианты противоопухолевого лечения, что позволило выявить остеопению/остеопороз и определить риск развития низкоэнергетических переломов.

Важным итогом работы является созданная автором прогностическая модель определения риска остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на разных этапах лечения. Полученные автором результаты демонстрируют необходимость обязательного измерения МПК и трабекулярного костного индекса у больных лимфомой Ходжкина при наличии общепопуляционных и специфических для заболевания факторов

риска остеопороза. Прогностическая модель, разработанная автором, может использоваться в клинической практике.

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 нашли отражение 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 цитирования (Scopus); 4 публикации по результатам исследования в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций с международным участием.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация написана в классическом стиле, изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который в полном объеме отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Обзор литературы соответствует теме научного исследования и позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентирован в изучаемой проблеме.

Во второй главе диссертационной работы Ю.С. Китаевой представлена подробная характеристика групп обследованных пациентов, детальное описание всех лабораторно-инструментальных методов обследования. Подробно описаны статистические методики и данные, полученные в ходе анализа.

В третьей главе представлены собственные результаты исследования, последовательно раскрывает поставленную цель и задачи исследования. Работа наглядно иллюстрирована 21 таблицей, 25 рисунками. Несомненным достоинством работы является ее комплексный характер, изучение как традиционных, так и специфических факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани. Важной частью данной работы является изучение микроархитектоники костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, включающие пациентов с поражением костного мозга в дебюте заболевания и женщин в ранней постциклостатической аменореи, после противоопухолевой терапии.

В главе «Заключение» автор проанализировал изложенные результаты исследования, дал их обоснование, проводит корректное сопоставление собственных результатов с имеющимися сведениями в отечественной и зарубежной литературе.

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

Выводы 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.

Работа хорошо иллюстрирована, выполнена на современном методическом уровне, написана литературным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

Научные положения, результаты, полученные автором выводы и практические рекомендации, соответствуют цели и задачам исследования, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

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. Имеется ряд вопросов:

1. С чем на Ваш взгляд связано более выраженное снижение МПК у пациентов, получающих аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток? Не является ли более тяжелое течение лимфомы Ходжкина, которое требует применения этого метода терапии, одним из факторов риска нарушений минерального обмена у данной категории пациентов?
2. Какие именно профилактические мероприятия назначались пациентам с высоким риском остеопоротических переломов?
3. Какие факторы, на Ваш взгляд, вносят наибольший вклад в формирование костно-минеральных нарушений в данной когорте пациентов?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа 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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертационное исследование является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой позволяют решить важную научную задачу по изучению факторов риска развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от патогенетической терапии и разработке профилактических мероприятий на основе использования прогностической модели у пациентов с лимфомой Ходжкина, что имеет существенное значение для клинической медицины. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа Китаевой Юлии Сергеевны «Распространенность и факторы риска формирования нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина

