

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«Казанский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49  
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93  
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе саламатлек  
саклау министрлыгының  
«Казан дәүләт медицина университеты»  
югары белем бирү федераль дәүләт  
бюджет мәгариф учреждениеесе  
420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49  
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93  
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ \_\_\_\_\_ 202 \_\_ г.

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 202 \_\_ г.

Г \_\_\_\_\_ 7

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор Абдулганиева Д.И.



\_\_\_\_\_ 2023 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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», представленной к защите на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).**

### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Китаевой Юлии Сергеевны посвящена решению вопросов необходимости профилактических мероприятий осложнений

современных схем полихимиотерапии, а также качества жизни пациентов, получивших разные варианты патогенетической терапии.

В настоящее время благодаря современным схемам лечения в гематологии лимфома Ходжкина является потенциально излечимым заболеванием, развивающимся преимущественно в молодом трудоспособном возрасте. Применение персонифицированных программ полихимиотерапии и таргетной иммунотерапии способствует достижению излеченности у 90% больных с лимфомой Ходжкина. Однако цитостатические препараты, используемые в схемах противоопухолевой терапии, приводят к развитию тяжелых осложнений, включая ассоциированную с противоопухолевой терапией потерю костной ткани с длительным и прогрессирующим течением остеопоротического процесса.

Современные схемы интенсивной полихимиотерапии, включающие в себя цитотоксические противоопухолевые препараты и глюкокортикостероиды, приводят к усугублению резорбционных процессов в костной ткани. При этом проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с рефрактерным или рецидивным течением лимфомы Ходжкина по причине высокой токсичности позволяет предположить более серьезное вмешательство в процесс ремоделирования костной ткани.

По данным немногочисленных литературных источников у пациентов с гемобластозами наблюдается увеличение частоты снижения минеральной плотности костной ткани и риска развития низкоэнергетических переломов. Процесс моделирования и ремоделирование костной ткани, а также понимание механизмов развития вторичного остеопороза при гематологических заболеваниях представляет собой научно-практический интерес. Тем не менее, имеются единичные исследования, посвященные оценке состояния костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина и программ профилактики остеопороза и его осложнений у данной категории больных. Остаются неразработанными вопросы профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших



патогенетическую терапию. В связи с чем диссертационное исследование Китаевой Ю.С., несомненно, актуально.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Работа Китаевой Ю.С. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Китаевой Ю.С. впервые в ходе проведенного исследования было определено значение патогенетической терапии лимфомы Ходжкина, как фактора риска развития остеопении и остеопороза. Автором обоснована необходимость их целенаправленной профилактики у пациентов лимфомой Ходжкина на разных этапах лечения, включающего полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Диссертантом проведена оценка и изучены особенности денситометрических показателей у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии, а также показана высокая частота встречаемости остеопении/остеопороза, ассоциированная с патогенетической терапией. Снижение минеральной плотности костной ткани в группе, получивших дополнительно к полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, диагностируется чаще, чем в группе стандартной цитостатической терапии, что соответственно увеличивает риск остеопороза у данных пациентов.

Автором впервые показана взаимосвязь развития снижения минеральной плотности костной ткани у лиц с лимфомой Ходжкина на разных этапах лечения с продолжительностью и суммарной дозировкой цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов, а также проведением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Определены клиничко-гематологические предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина: цитостатические препараты, куммулятивная доза глюкокортикостероидов (более 7000мг), вторичная аменорея, ассоциированная с противоопухолевой терапией, поражение костного мозга в дебюте заболевания.

Одним из важных аспектов, представленных в диссертационной работе, является изучение изменений микроархитектоники костной ткани с применением трабекулярного костного индекса.

Полученные автором результаты позволяют утверждать, что костная микроархитектоника обладает большей чувствительностью к колебанию содержания в курсах полихимиотерапии дозировок глюкокортикостероидов. Значимое влияние проводимая противоопухолевая терапия оказывает на все денситометрические показатели, причем на изменение трабекулярного костного индекса больше, чем на другие денситометрические показатели.

Китаевой Ю.С. впервые разработана прогностическая модель, структура которой соответствует алгоритму принятия решения о необходимости проведения профилактических мероприятий остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты противоопухолевой терапии.

По результатам исследований, представленных в диссертационной работе получены два свидетельства о государственной регистрации базы данных. Первая база данных - «База данных клинических исследований факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина» RU 2022622359 от 27.09.2022г., на основе которой была создана база данных «Параметры алгоритма оценки факторов риска нарушений минеральной



плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после патогенетической терапии» RU2022621666 от 08.07.2022г.

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

Диссертационная работа Китаевой Ю.С. обладает несомненной научно-практической ценностью. Результаты проведенного исследования позволяют систематизировать общие и болезнь-обусловленные факторы риска остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии, а также закономерности развития остеопороза у пациентов с поражением костного мозга в дебюте заболевания и у женщин с постцитостатической аменореей.

Полученные автором данные могут составить основу для дальнейших проспективных исследований, направленных на оценку вклада выделенных автором факторов в развитие остеопоротических переломов при лимфоме Ходжкина и оценку эффективности предложенного алгоритма. Полученные результаты о дополнительном увеличении риска при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток могут составить основу для проведения фундаментальных исследований, направленных на изучение морфологических, биохимических, патофизиологических и др. процессов, происходящих в костной ткани при лимфоме Ходжкина.

Практическое значение проведенного исследования заключается в усовершенствовании подходов к стратификации рисков развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина после противоопухолевой терапии. В диссертационной работе показана высокая распространенность остеопении/остеопороза у исследуемых групп больных с лимфомой Ходжкина. Впервые проведена стратификация предикторов остеопороза и низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина на основании денситометрических

результатов и трабекулярного костного индекса. Определенные в процессе исследования факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани, могут использоваться в формировании групп риска развития остеопороза для своевременных профилактических и лечебных мероприятий.

Усовершенствование подхода необходимости профилактических мероприятий нарушений костного ремоделирования у пациентов с лимфомой Ходжкина, представленных в диссертационном исследовании Ю.С. Китаевой, является важным решением в рамках медико-социальной реабилитации пациентов после противоопухолевой терапии.

Результаты диссертации используются в педагогическом и научно-исследовательском процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федерального образовательного бюджетного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, а также на кафедре Терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

#### **Личный вклад автора**

Диссертант принимал личное участие во всех этапах исследования от выбора темы, задач и методологии исследования, набора пациентов с лимфомой Ходжкина, клинического исследования и наблюдения до анализа данных и написания диссертационной работы. Автором самостоятельно проведены обработка полученных данных, статистический анализ результатов. При непосредственном участии Китаевой Ю.С. подготовлены



и опубликованы основные результаты работы и проведено их внедрение в клиническую практику.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

На основании результатов диссертационного исследования автор рекомендует всем пациентам с лимфомой Ходжкина, получившим противоопухолевую терапию, оценивать как общепопуляционные традиционные (возраст, пол, курение и другие), так и клиничко-гематологические (морфология опухолевой ткани, стадия заболевания, куммулятивная доза алкилирующих препаратов и глюкокортикостероидов) факторы риска развития остеопороза.

Положения и выводы сделаны автором на основании полученных результатов, обоснованы и могут быть применены в отделениях гематологии и онкологии Российской Федерации, а также в учебном процессе клинических ординаторов терапевтического профиля и врачей-гематологов на этапе постдипломного образования.

Результаты диссертационного исследования можно использовать при разработке методических рекомендаций по диагностике и профилактике остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 9 научных печатных работ, в том числе, 5 статей в журналах, 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, ChemicalAbstracts, Springer). Четыре публикации по результатам диссертационного исследования представлены 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. Работа наглядно иллюстрирована 21 таблицей, 25 рисунками. Библиографический список включает 150 источников, из них 42 — отечественных авторов и 108 — иностранных, в основном представленных работами за последние 5 лет.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который в полном объеме отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Автором проведен подробный анализ факторов риска и методов оценки снижения минеральной плотности костной ткани в общей популяции и при онкогематологических заболеваниях, включая лимфому Ходжкина. Критично рассмотрены нерешенные и малоизученные вопросы. Обзор литературы соответствует теме научного исследования и позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентирован в изучаемой проблеме.

Во второй главе «Материалы и методы» диссертационной работы Ю.С. Китаевой представлена подробная характеристика обследованных пациентов, детально изложены лабораторно-инструментальные методы обследования. Подробно описаны дизайн исследования, статистические методы, использованные для анализа.

В третьей главе представлены собственные результаты исследования. Автор последовательно раскрывает поставленную цель, отвечая на сформулированные задачи. Иллюстрированный материал (рисунки и таблицы) наглядно и точно передают необходимую информацию. Несомненным



достоинством работы является системный анализ факторов, влияющих на минеральную плотность и микроархитектонику костной ткани при Лимфоме Ходжкина с учетом особенностей самого заболевания и проводимой патогенетической терапии. Китаевой Ю.С. проводится последовательный анализ факторов риска остеопороза в сопоставлении с денситометрическими показателями в выделенных группах больных, который резюмируется построением дерева решений, составившим основу собственных результатов комплексного исследования. Важной частью данной работы является изучение микроархитектоники костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, включающих пациентов с поражением костного мозга в дебюте заболевания и женщин в ранней постцитостатической аменореи, после противоопухолевой терапии.

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

Выводы, сформулированные в результате диссертационного исследования, отражают основные результаты работы, соответствуют цели и задачам, органично вытекают из материалов диссертации. Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы. Степень достоверности и обоснованности научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа имеет высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующим объемом представленной выборки пациентов, использованием стандартизованных клинических и диагностических методов обследования, а также применением актуальных современных методов статистической обработки и анализа полученных данных.

Научные положения диссертационной работы Ю.С. Китаевой основаны на фактически полученных при проведении методически спланированного клинического исследования данных и достаточно полно отражают основные результаты диссертационной работы, имеют важное научно-практическое значение.

Диссертационное исследование отвечает требованиям к клиническим исследованиям. Автор отмечает, что научно-исследовательская работа выполнялась в соответствии с этическими принципами и правилами качественной клинической практики Хельсинской Декларации, одобрена Этическим комитетом ГАУЗ СО «СОКБ№1».

В целом, диссертационная работа Ю.С. Китаевой представляет собой законченный самостоятельный научный труд.

Содержание автореферата и опубликованных по теме диссертации работ отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Получали ли Ваши пациенты препараты, направленные на сохранение минеральной плотности костной ткани и как это повлияло на результаты Вашего исследования?
2. Рассчитывали ли Вы FRAX и как его результаты были сопоставимы с денситометрическими показателями и трабекулярным костным индексом?
3. Чем обусловлено отличие Ваших практических рекомендаций по диагностике и профилактике остеопороза при проведении патогенетической терапии Лимфомы Ходжкина от имеющихся клинических рекомендаций по глюкокортикоидному остеопорозу?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Китаевой Юлии Сергеевны «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 актуальной научной задачи по определению значения патогенетической терапии лимфомы Ходжкина как фактора риска развития остеопении и остеопороза и обоснованию необходимости их целенаправленной профилактики у пациентов на разных этапах лечения, включающего полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, имеющей существенное значение для клинической медицины и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Китаева Юлия Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Китаевой Ю.С. обсужден и утвержден на заседании кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Протокол № 11 от 29.06.2023 г.).

Отзыв составил:

доктор медицинских наук, доцент

(3.1.18. Внутренние болезни)

заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Подпись:



Синеглазова Альбина Владимировна

«07» 07 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Синеглазовой А.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор, Мустафин Ильшат Ганиевич

подпись: 

