

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Булгаковой Светланы Викторовны о диссертационной работе
Бадыковой Ксении Михайловны на тему «Верификация риска
снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с
лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации
гемопозитических стволовых клеток», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационной работы

Современная онкогематология достигла значительных успехов в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ), что привело к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов, большинство из которых составляют лица молодого возраста. Однако на смену проблемам ранней летальности пришли проблемы отдаленных метаболических осложнений противоопухолевой терапии. Одним из наиболее серьезных и недостаточно изученных осложнений является вторичный остеопороз, развивающийся вследствие применения полихимиотерапии (ПХТ), глюкокортикостероидов и высокодозной терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопозитических стволовых клеток (аутоТГСК). Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) у этих пациентов не только ухудшает качество жизни, но и создает высокий риск низкоэнергетических переломов, инвалидизации и дополнительных затрат системы здравоохранения.

Несмотря на очевидную высокую частоту данной патологии, до настоящего времени отсутствуют стандартизованные подходы к раннему выявлению и профилактике остеопороза у пациентов с ЛХ после аутоТГСК. Особенно это касается персонализированной оценки риска с учетом как общепопуляционных, так и специфических факторов, связанных с основным заболеванием и его лечением. В связи с этим диссертационная работа Бадыковой К.М., направленная на верификацию предикторов и создание прогностических моделей, несомненно, является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В представленной работе впервые в российской клинической практике проведено комплексное исследование распространенности и структуры снижения МПК у молодых пациентов с ЛХ после завершения программной

ПХТ и аутоТГСК. Автором получены оригинальные данные о том, что потеря костной массы наиболее выражена в области шейки бедренной кости (81% случаев) и проксимального отдела бедра (86%), в то время как поясничный отдел позвоночника страдает в меньшей степени (50%). Этот факт имеет важное практическое значение, поскольку указывает на необходимость преимущественного денситометрического контроля именно проксимальных отделов бедра у данной категории больных.

Впервые установлены гендерные различия в характере деминерализации: у женщин с ЛХ значимо чаще снижена МПК в проксимальном отделе бедра, у мужчин — в шейке бедра. Дополнительными предикторами, специфичными для женщин, явилась постцитостатическая аменорея (выявлена у 76% пациенток), а для мужчин — курение (70% против 41% в контроле). На основе выявленных факторов риска диссертантом разработаны и валидированы две прогностические модели необходимости проведения профилактики остеопороза — с использованием денситометрических показателей и без них. Полученные модели защищены тремя свидетельствами о государственной регистрации баз данных.

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

Достоверность представленных результатов обеспечивается репрезентативной выборкой (63 пациента с ЛХ после аутоТГСК и 30 здоровых добровольцев), корректными критериями включения и исключения, а также использованием современных статистических методов, включая непараметрические критерии, логистический регрессионный анализ, ROC-статистику и методы машинного обучения с разделением выборки на обучающую и тестовую. Глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы (209 источников) свидетельствует о хорошей теоретической подготовке автора. Четкая формулировка цели и задач, логичная структура работы, валидация прогностических моделей — все это позволяет считать выводы и практические рекомендации хорошо обоснованными и заслуживающими доверия.

Внедрение результатов в практику

Практическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнений. Разработанные прогностические алгоритмы внедрены в учебный процесс кафедры терапии Медико-биологического университета инноваций и

непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, а также в практическую деятельность отделения гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбурга. Предложенные модели позволяют практическому врачу уже на этапе первичного осмотра (с помощью простого анкетирования) оценить индивидуальный риск развития остеопороза и своевременно назначить профилактическую терапию, особенно у пациентов с высокой вероятностью снижения МПК.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа вносит существенный вклад в понимание предиктивной значимости факторов риска остеопении и остеопороза у пациентов с ЛХ, получающих высокодозную терапию с аутоТГСК. Полученные данные закрывают важный пробел в отечественной литературе относительно распространенности, структуры и факторов риска снижения МПК в этой когорте. Особую ценность представляет создание и валидация простых клинических моделей, которые могут быть использованы в любом амбулаторном звене, не требуя сложного инструментального обследования. Это соответствует современным тенденциям персонализированной медицины и позволяет улучшить отдаленные исходы и качество жизни пациентов молодого возраста с благоприятным онкологическим прогнозом.

Содержание работы, ее завершенность и оформление работы

Диссертационная работа Бадыковой Ксении Михайловны представляет собой завершенное, логично выстроенное научное исследование, написанное в классическом академическом стиле. Она включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, три главы собственных результатов, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 176 страницах, содержит 27 рисунков и 25 таблиц; библиографический список насчитывает 209 источников (117 отечественных и 92 зарубежных).

Во введении убедительно обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава (обзор литературы) содержит детальный анализ современных данных о механизмах влияния ПХТ и аутоТГСК на костную ткань, факторах риска развития остеопороза у пациентов с ЛХ. Автор

критически оценивает имеющиеся публикации и обосновывает необходимость собственного исследования.

Во второй главе подробно описаны дизайн исследования, характеристика групп (63 пациента с ЛХ после аутоТГСК и 30 здоровых лиц), критерии включения и исключения, методы сбора клинико-анамнестических данных, методика двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Представленные методы статистической обработки соответствуют современным требованиям и подробно аргументированы.

Третья глава посвящена анализу распространенности факторов риска снижения МПК. Автором показана частота встречаемости каждого из изученных предикторов в общей группе, а также в подгруппах женщин и мужчин. Выявлены статистически значимые ассоциации с низкой физической активностью, приемом ингибиторов протонной помпы, глюкокортикостероидов, а также гендерно-специфические (амеорея, курение).

В четвертой главе представлены результаты денситометрической оценки МПК. Установлены значимые различия между группами ЛХ и контроля во всех измеренных областях. Детально проанализирована частота остеопении и остеопороза в разных анатомических зонах, показана выраженная гетерогенность поражения скелета. Особо ценным является сравнение межстадийных различий и выявление зон преимущественной деминерализации в зависимости от пола.

В пятой главе описаны этапы создания и валидации двух прогностических моделей — на основе комплекса клинико-анамнестических данных и с использованием денситометрических показателей. Приведены параметры качества моделей (ROC-AUC, точность, чувствительность, специфичность) на обучающей и тестовой выборках, что подтверждает их хорошую предсказательную способность.

В главе «Обсуждение результатов» автор сопоставляет собственные данные с результатами других исследований, критически анализирует возможные причины совпадений и расхождений, что свидетельствует о высоком аналитическом уровне работы.

Раздел «Заключение» кратко резюмирует основные итоги и подчеркивает их практическую значимость.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации четко сформулированы и вытекают из полученных результатов.

Полнота отражения результатов диссертационной работы в научных изданиях

Основные положения диссертации опубликованы в 11 научных работах, в том числе 6 статьях в журналах, рекомендованных ВАК (из них 3 — в изданиях, входящих в международные базы данных). Получено три свидетельства о государственной регистрации баз данных. Результаты неоднократно докладывались на всероссийских и международных конференциях, что говорит о достаточной апробации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы Бадыковой Ксении Михайловны на тему «Верификация риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», полностью отражает структуру и содержание диссертационной работы, выводы и практические рекомендации и соответствует основным стандартам и требованиям ВАК при Минобрнауки России.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет. Отмечены отдельные стилистические погрешности и единичные технические опечатки, которые не снижают общей высокой оценки работы.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы уточняющего характера:

Вопросы к диссертанту:

1. Проводилось ли дополнительное обследование (например, маркеры костного метаболизма: остеокальцин, С-концевые телопептиды) для оценки активности костного ремоделирования?

2. Учитывался ли гистологический вариант лимфомы Ходжкина (нодулярный склероз, смешанно-клеточный и др.) как возможный фактор риска снижения МПК?

3. Полученные закономерности (преимущественное снижение МПК в проксимальных отделах бедра) характерны только для пациентов с ЛХ после аутоТГСК или могут быть экстраполированы на другие гематологические заболевания с аналогичной терапией?

Заключение

Диссертационная работа Бадыковой Ксении Михайловны является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная проблема – верификация риска снижения МПК и создание эффективных прогностических моделей для профилактики остеопороза у пациентов с ЛХ после аутоТГСК. По своей актуальности, новизне, методическому уровню, достоверности и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013). Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(14.01.30 - Геронтология и гериатрия,
14.01.15 - Травматология и ортопедия),
профессор



Булгакова Светлана Викторовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора С.В. Булгаковой заверяю

« 16 » июля 2026 года



Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru, Телефон: +7 (846) 374-91-00