

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора

по научной и международной деятельности

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

к.м.н., доцент

Р.Р. Ишемгулов

2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости 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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность работы

Диссертационная работа Бадыковой Ксении Михайловны представляет собой клинико-диагностическое исследование, в котором детально изучены распространенность и структура факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), а также разработаны прогностические модели необходимости профилактики остеопороза у данной категории пациентов.

Актуальность представленной работы определяется несколькими ключевыми аспектами. Во-первых, ЛХ – одна из наиболее частых злокачественных опухолей у лиц молодого возраста, а современные методы лечения (полихимиотерапия, высокодозная терапия с аутоТГСК) позволяют достичь длительной ремиссии, однако сопровождаются отсроченными метаболическими осложнениями, среди которых снижение МПК занимает ведущее место, ухудшая качество жизни и повышая риск переломов. Во-вторых, несмотря на высокую распространенность остеопении и остеопороза у данной категории больных, существующие подходы к прогнозированию и профилактике

остаются недостаточно разработанными – отсутствуют четкие критерии стратификации риска, учитывающие как общепопуляционные (пол, возраст, индекс массы тела, курение, физическая активность), так и специфические факторы. В-третьих, полученные результаты имеют важное значение для создания персонализированных алгоритмов раннего выявления пациентов с высоким риском снижения МПК и своевременного назначения профилактических мероприятий, что непосредственно улучшает отдаленный прогноз и качество жизни пациентов с ЛХ после аутоТГСК.

Таким образом, актуальность проведенного исследования не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертация отличается существенной научной новизной, которая заключается в том, что впервые в России проведено комплексное исследование распространенности и структуры факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), выполненное в условиях реальной клинической практики.

Автором установлено, что частота снижения МПК (остеопения или остеопороз) в области шейки бедренной кости составляет 81%, в проксимальном отделе бедра – 86%, при этом частота остеопороза в шейке бедра достигает 51%. Впервые показано, что потеря костной массы носит неравномерный характер: значительно чаще и в большей степени она выражена в проксимальном отделе и шейке бедра по сравнению с поясничным отделом позвоночника, где частота снижения МПК составила лишь 50%.

Особого внимания заслуживают выявленные гендерные особенности. Продемонстрировано, что у женщин с ЛХ наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в проксимальном отделе бедра, у мужчин – в шейке бедра.

При этом значимым предиктором у женщин является постцитостатическая аменорея (выявлена у 76% пациенток), а у мужчин – курение (70% против 41% в контрольной группе).

Достоинством диссертационной работы является разработка и валидация двух прогностических моделей необходимости профилактики остеопороза – на основе клинико-анамнестических факторов риска (анкетирование) и на основе данных денситометрии. Первая модель может применяться в условиях отсутствия денситометра, что особенно актуально для первичного звена здравоохранения. Полученные математические алгоритмы защищены тремя свидетельствами о государственной регистрации баз данных.

Выводы логично вытекают из полученных результатов. Полученные автором новые данные о факторах риска, характере деминерализации и гендерных различиях отражают научную новизну полученных результатов и выводов диссертационной работы.

Степень обоснованности и достоверности результатов, научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты исследования отличаются высокой степенью достоверности, что обеспечивается комплексным использованием современных методов. В работе применены стандартизированное анкетирование (опросный бланк, включающий 7 разделов), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA-сканирование) для оценки минеральной плотности костной ткани в трех анатомических областях (шейка бедра, проксимальный отдел бедра, поясничный отдел позвоночника), а также современные методы статистической обработки данных. Статистический анализ выполнен корректно с использованием непараметрических критериев (критерий Шапиро–Уилка, χ^2 Пирсона), однофакторной и многофакторной логистической регрессии, ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC) и методов машинного обучения с разделением выборки на обучающую и тестовую. Достоверность выводов подтверждается валидацией прогностических моделей на тестовой

выборке, а также сопоставлением полученных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований (проанализировано 209 источников).

Научные положения, выводы и практические рекомендации сопоставимы с результатами исследования и соответствуют поставленным целям и задачам работы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты исследования имеют важное значение для фундаментальной и прикладной науки. В области внутренних болезней они расширяют знания о факторах риска и механизмах развития вторичного остеопороза у пациентов с ЛХ после ауто-ТГСК. Для гематологии и эндокринологии работа предоставляет новые данные о гендерных особенностях снижения минеральной плотности костной ткани и позволяет персонализировать подходы к профилактике остеопоротических изменений. В клиническом аспекте полученные результаты могут способствовать разработке простых и эффективных алгоритмов раннего выявления пациентов с высоким риском снижения МПК, включая прогностическую модель, основанную только на данных анкетирования и доступную для применения в первичном звене здравоохранения.

Таким образом, представленная диссертационная работа имеет высокую научно-практическую значимость.

Содержание и характеристика диссертационной работы

Структура диссертационной работы Бадыковой К.М. имеет традиционный характер. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, глава 1 – обзор литературы, глава 2 – материалы и методы, глава 3 – результаты собственного исследования (анализ факторов риска), глава 4 – результаты денситометрической оценки, глава 5 – разработка прогностических моделей, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Диссертация изложена

на 176 страницах, иллюстрирована 27 рисунками и 25 таблицами. Список литературы представлен 209 источниками (117 отечественных и 92 зарубежных).

Первая глава «Обзор литературы» представляет собой фундаментальный аналитический обзор современных научных представлений о проблеме снижения МПК у пациентов с ЛХ. Детально рассмотрены патогенетические механизмы влияния ПХТ и глюкокортикостероидов на костное ремоделирование, а также роль высокодозной терапии с последующей аутоТГСК в развитии вторичного остеопороза. Особое внимание уделено общепопуляционным факторам риска (возраст, пол, ИМТ, курение, низкая физическая активность, дефицит кальция) и специфическим (применение химиопрепаратов, ИПП, глюкокортикостероидов). Представлен систематизированный анализ современных данных о методах диагностики остеопороза (DXA), а также о существующих прогностических моделях. Особую ценность представляет интеграция данных о состоянии костной ткани у онкогематологических пациентов, что создает теоретическую основу для собственного исследования.

Методический раздел (Глава 2 «Материалы и методы») отличается исключительной детализацией и воспроизводимостью. Подробно охарактеризованы группы участников: основная группа – 63 пациента с верифицированным диагнозом ЛХ после завершения программной ПХТ и аутоТГСК, группа контроля – 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Приведены критерии включения и исключения, а также детальная клиническая характеристика пациентов (стадия заболевания, гистологический тип, наличие В-симптомов, поражение костного мозга, количество курсов ПХТ, длительность терапии). В работе использован комплекс современных методов: стандартизированное анкетирование (опросный бланк из 7 разделов, включающий социально-демографические данные, акушерско-гинекологический статус, оценку физической активности, потребления кальция, курения), DXA-сканирование с измерением МПК в трех

анатомических областях (шейка бедра, проксимальный отдел бедра, поясничный отдел позвоночника) и расчетом Z-критерия. Детально описан статистический анализ: критерий Шапиро–Уилка, непараметрические методы, χ^2 Пирсона, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, ROC-анализ с определением AUC, методы машинного обучения с разделением выборки на обучающую (70%) и тестовую (30%). Критерии соответствуют задачам анализа результатов.

Глава 3 «Результаты исследования» (анализ факторов риска) логически структурирована и содержит несколько тематических разделов. В ней представлены результаты оценки распространенности общепопуляционных и специфических факторов риска снижения МПК у пациентов с ЛХ после аутоТГСК в целом, а также отдельно у женщин и мужчин. Показано, что значимыми предикторами являются низкая физическая активность, прием ИПП, глюкокортикостероидов и всех групп химиопрепаратов. Особо выделены гендерные особенности: у женщин дополнительным фактором служит постцитостатическая аменорея (выявлена у 76%), у мужчин – хроническая никотиновая интоксикация (70% против 41% в контроле). Приведены результаты однофакторного логистического регрессионного анализа с коэффициентами.

Глава 4 «Результаты денситометрической оценки МПК» содержит данные о состоянии костной ткани у пациентов с ЛХ после аутоТГСК в сравнении с контролем. Установлено, что частота снижения МПК в области шейки бедра составляет 81%, в проксимальном отделе бедра – 86%, в поясничном отделе позвоночника – 50%. Показано, что более выраженная потеря МПК наблюдается в проксимальном отделе и шейке бедра. Представлен анализ в зависимости от стадии заболевания: межстадийные различия выявлены только для поясничного отдела позвоночника, где снижение МПК более выражено у пациентов с распространенными стадиями (III–IV). Отдельно проанализированы денситометрические показатели у женщин (с учетом менструальной функции) и мужчин, выявлены гендерные различия в зонах

преимущественного снижения МПК.

Глава 5 «Разработка прогностических моделей» посвящена созданию и валидации двух математических алгоритмов для прогнозирования необходимости профилактики остеопороза. Первая модель построена на основе клинико-anamнестических факторов (анкетирование) и имеет вид логистического регрессионного уравнения. Вторая модель использует данные DXA (МПК шейки и проксимального отдела бедра). Приведены параметры качества моделей на обучающей и тестовой выборках (ROC-AUC, точность, чувствительность, специфичность). Показано, что модель с денситометрическими данными обладает отличными характеристиками (AUC 95,0%, чувствительность 95,0%), а анкетная модель, хотя и уступает по точности (71,4%), может использоваться при отсутствии денситометра, что особенно ценно для первичного звена.

В главе «Обсуждение результатов» продемонстрирована глубина интерпретации. Представлена интеграция полученных данных с современными концепциями, сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований. Автор критически анализирует возможные причины совпадений и расхождений, затрагивает ограничения исследования и перспективы дальнейшего изучения проблемы вторичного остеопороза у пациентов с ЛХ.

Выводы исходят из цели исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны, аргументированы и вытекают из полученных результатов.

Таким образом, диссертация представляет собой целостное исследование, где теоретическая часть создает прочную концептуальную основу, методический раздел обеспечивает воспроизводимость, результаты представлены систематично и доказательно, обсуждение демонстрирует глубину понимания проблемы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию работы и оформлен

согласно принятым требованиям ВАК при Минобрнауки России.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, из них 3 публикации в журналах, входящих в цитатно-аналитические базы данных Scopus, получено 3 свидетельства о государственной регистрации баз данных. Результаты исследования доложены на всероссийских и международных конференциях.

Замечания и вопросы к диссертационной работе

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации результатам, их интерпретации и сформулированным выводам нет. Однако при прочтении работы возникли некоторые вопросы, сформулированные в плане дискуссии и не затрагивающие сути работы.

1. У 86% пациентов с ЛХ выявлено снижение МПК в проксимальном отделе бедра. Можно ли рекомендовать эту анатомическую зону как основную для скрининга остеопороза у данной категории больных, или все же необходимо проводить полипозиционное исследование?

2. Сравнивались ли денситометрические показатели у пациентов, получавших различные режимы ПХТ (например, BEACOPP против ABVD)? Если нет, не планируется ли такой анализ в будущем?

Заключение

Диссертационная работа Бадыковой Ксении Михайловны «Верификация риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи – прогнозирование риска снижения минеральной плотности костной ткани и развития вторичного остеопороза у

пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Диссертация по методическому уровню исследований, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Бадыкова Ксения Михайловна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры внутренних болезней и клинической психологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №11 от «16» июня 2026 г.)

Заведующий кафедрой внутренних болезней

и клинической психологии

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

(3.1.18. Внутренние болезни, 1.5.7. Генетика)

А.В. Тюрин



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел. +7 (347) 2721160

E-mail: rectorat@bashgmu.ru