

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента
Аксеновой Татьяны Александровны 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

Остеопороз и связанные с ним низкоэнергетические переломы являются одним из наиболее значимых отдаленных осложнений противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Благодаря успехам современной онкогематологии, включая внедрение интенсивных программ полихимиотерапии и высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопозитических стволовых клеток (ауто-ТГСК), удалось достичь значительного увеличения общей выживаемости и пятилетней безрецидивной выживаемости у данной категории больных. Однако рост продолжительности жизни пациентов привел к повышению актуальности поздних метаболических осложнений, среди которых снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) занимает одно из ведущих мест, ухудшая качество жизни, повышая риск инвалидизации и увеличивая нагрузку на систему здравоохранения.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности остеопении и остеопороза у пациентов с ЛХ после завершения стандартных курсов полихимиотерапии, а после проведения высокодозной терапии с ауто-ТГСК частота клинически значимого снижения МПКТ возрастает еще более существенно. При этом риск развития низкоэнергетических переломов позвоночника и проксимального отдела бедренной кости у этих больных значительно повышен по сравнению с популяцией в целом. Несмотря на очевидную клиническую значимость проблемы, существующие подходы к прогнозированию и профилактике остеопороза у пациентов с ЛХ после ауто-ТГСК остаются недостаточно разработанными. Отсутствуют четкие критерии стратификации риска, учитывающие как общепопуляционные факторы (возраст, пол, индекс массы

тела, курение, дефицит кальция), так и специфические, связанные с особенностями проведенного противоопухолевого лечения (кумулятивные дозы глюкокортикоидов, алкилирующих препаратов).

В связи с этим выявление предикторов снижения МПК, оценка распространенности факторов риска и разработка прогностических моделей принятия решения о необходимости проведения профилактических мероприятий у пациентов с ЛХ, получивших стандартную полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, является своевременной и научно обоснованной задачей. Результаты диссертационного исследования, выполненного Бадыковой Ксенией Михайловной, позволят персонализировать подходы к профилактике остеопороза и переломов у данной сложной категории больных, что непосредственно направлено на улучшение долгосрочного прогноза и качества их жизни.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертационное исследование Бадыковой Ксении Михайловны направлено на решение задач по оценке распространенности общепопуляционных и специфических факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с ЛХ, получивших стандартные курсы полихимиотерапии и ауто-ТГСК, используя комплексную оценку денситометрических параметров и анализ клинико-анамнестических данных, включающий определение социально-демографических характеристик, уровня физической активности, потребления кальция, гинекологического статуса (у женщин), а также приема глюкокортикостероидов, ингибиторов протонной помпы и химиопрепаратов. Это является важным для прогнозирования риска снижения МПК и своевременного принятия решения о необходимости профилактики остеопороза у молодых пациентов с ЛХ после аутологичной трансплантации.

По данным проведенной работы частота снижения МПК (остеопения или остеопороз) в области шейки бедренной кости составила 81%, в проксимальном отделе бедра – 86%, частота остеопороза в шейке бедра – 51%. Впервые установлено, что потеря минеральной плотности носит неравномерный характер: значительно чаще и в большей степени выражена в проксимальном отделе и шейке бедра по сравнению с поясничным отделом позвоночника. Выявлены гендерные особенности: у женщин с ЛХ наиболее

выраженное снижение МПК наблюдается в проксимальном отделе бедра, у мужчин – в шейке бедра, при этом постцитостатическая аменорея (76%) является дополнительным значимым предиктором у женщин, а курение (70%) – у мужчин.

Автором выявлены предикторы и построены прогностические модели необходимости профилактики остеопороза: на основе клинико-анамнестических факторов риска (низкая физическая активность, переломы в анамнезе, курение, индекс массы тела, возраст, пол и др.) и на основе данных денситометрии. Разработаны и зарегистрированы три базы данных: «База данных клинико-демографических параметров, ассоциированных с риском снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина» (свидетельство № RU2024620171 от 12.01.2024), «Прогностическая модель необходимости профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина с комплексом денситометрических показателей» (свидетельство № RU2024620778 от 16.02.2024) и «Прогностическая модель определения необходимости профилактики остеопороза, реализуемая у пациентов с лимфомой Ходжкина в условиях отсутствия данных денситометрии» (свидетельство № RU2024621576 от 10.04.2024), позволяющие рассчитать индивидуальный риск развития остеопороза и принять решение о проведении профилактических мероприятий после аутологичной трансплантации.

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

Достоверность и обоснованность результатов проведенного исследования основывается на комплексном анализе данных, полученных у 63 пациентов с лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также у 30 здоровых добровольцев. Использование современных методов статистического анализа, включая непараметрические критерии, однофакторную и многофакторную логистическую регрессию, ROC-анализ и методы машинного обучения, позволило выявить предикторы снижения минеральной плотности костной ткани и построить две прогностические модели необходимости профилактики остеопороза. В работе четко сформулированы цель и задачи, решение которых явилось основой структуры диссертации. В результате получены новые данные, имеющие высокую

степень достоверности, научную новизну и практическую значимость, что отражено в выводах и практических рекомендациях.

Достоверность и обоснованность результатов базируется на достаточном количестве клинического материала, корректных критериях отбора, глубоком анализе отечественной и зарубежной литературы, тщательной статистической обработке с валидацией моделей на обучающей и тестовой выборках.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам, логично следуют из полученных результатов и не вызывают сомнений.

Внедрение результатов в практику

Практическая значимость работы обусловлена возможностью применения ее результатов в клинической практике. Результаты диссертационного исследования были внедрены в учебный процесс кафедры 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, и в практическую работу отделения гематологии государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» города Екатеринбурга.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная значимость работы заключается в расширении представлений о факторах, влияющих на риск снижения МПК и развития остеопороза у пациентов с ЛХ после аутоТГСК, проведенной в дополнение к стандартной полихимиотерапии. Результаты исследования являются уникальными, представлены в России впервые и закрывают значимый пробел в диагностике и профилактике вторичных форм остеопороза у данной категории пациентов. Полученные в ходе работы модели прогнозирования необходимости профилактики остеопороза могут быть использованы в клинической практике для раннего выявления пациентов с высоким риском снижения МПК. Важным достоинством является трансформация высокотехнологичного денситометрического исследования в простой и лаконичный алгоритм (на

основе анкетирования), доступный для применения в практическом здравоохранении. Своевременное назначение персонализированной профилактической терапии позволяет улучшить качество жизни и отдаленный прогноз у пациентов с ЛХ после аутоТГСК.

Содержание работы, ее завершенность и оформление работы

Диссертационная работа Бадыковой Ксении Михайловны представляет собой логично структурированное, завершенное исследование и написана в традиционном стиле. В ней подробно изложены основные аспекты изучаемой проблемы, представлено обоснование выбора методов исследования, проведен всесторонний анализ полученных данных и сформулированы четкие выводы и практические рекомендации. Диссертация состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертационная работа изложена на 176 страницах печатного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 25 таблицами. Список литературы включает 209 источников, из них 117 отечественных и 92 зарубежных.

Во введении отражена актуальность, цель и задачи диссертационного исследования, а также представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» подробно изложены данные уже проведенных исследований, посвященных проблеме снижения МПК у пациентов с ЛХ после программной терапии и аутоТГСК, отражены нерешенные вопросы, представлены возможные перспективы исследований.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автор четко описывает используемые методы, включая клиническую характеристику пациентов (63 пациента с ЛХ после аутоТГСК и 30 здоровых добровольцев), критерии включения и исключения, методы сбора данных (анкетирование, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия), а также этические аспекты. Представленные методы статистической обработки (непараметрические критерии, логистическая регрессия, ROC-анализ, методы машинного обучения) соответствуют современным требованиям и позволяют объективно оценить результаты исследования.

В третьей главе автор излагает результаты собственного исследования, посвященные анализу распространенности факторов риска снижения МПК у

пациентов с ЛХ после аутоТГСК в целом, а также у женщин и мужчин отдельно. Показано, какие факторы риска являются статистически значимыми предикторами остеопороза, в том числе с учетом гендерных особенностей.

В четвертой главе представлены результаты денситометрической оценки МПК у пациентов с ЛХ после аутоТГСК. Установлены особенности снижения МПК в различных анатомических областях (поясничный отдел позвоночника, шейка и проксимальный отдел бедра), выявлена неравномерность деминерализации в зависимости от стадии заболевания и гендерные различия.

В пятой главе описаны результаты разработки и валидации прогностических моделей необходимости профилактики остеопороза у пациентов с ЛХ после аутоТГСК. Приведены параметры качества моделей на обучающей и тестовой выборках, продемонстрирована их практическая ценность.

В главе «Обсуждение результатов» автор демонстрирует высокий уровень аналитического подхода к интерпретации полученных данных и сравнивает их с результатами отечественных и зарубежных исследователей.

Раздел «Заключение» содержит краткое обобщение результатов исследования, подчеркивает их значимость для клинической практики.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и подтверждаются полученными данными. Практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Полнота отражения результатов диссертационной работы в научных изданиях

По теме диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из них 6 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе 3 – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных. Автором с соавторами получено три свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.

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», в полном объеме отражает результаты и выводы диссертационного исследования и полностью соответствует основным стандартам и требованиям ВАК при Минобрнауки России.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний нет. Имеется ряд стилистических недочетов, орфографических ошибок и дефектов в оформлении диссертации. Данные замечания обсуждены с диссертантом, они никаким образом не влияют на качество работы.

Вопросы к диссертанту:

1. Что именно в работе понимается под «низкой физической активностью» и как она оценивалась у пациентов?
2. Проводилась ли оценка минеральной плотности костной ткани до начала патогенетической терапии?
3. Чем обусловлено более выраженное снижение минеральной плотности кости в шейке и проксимальном отделе бедра, по сравнению с поясничным отделом позвоночника?

Заключение

Диссертационная работа Бадыковой Ксении Михайловны на тему «Верификация риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом и содержит решение актуальной научной задачи по прогнозированию риска снижения минеральной плотности костной ткани и остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, имеющей важное значение для совершенствования ведения пациентов с лимфомой Ходжкина с учетом возможного развития вторичного остеопороза и назначения превентивной профилактической терапии в современной терапевтической науке и практике.

По своей актуальности, методам и объему проведенных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертационная работа Бадыковой Ксении Михайловны соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Бадыкова Ксения Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук

(3.1.18. Внутренние болезни),

доцент

Аксенова — Аксенова Татьяна Александровна

Подпись доктора медицинских наук,

Т.А. Аксеновой «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России

к.ф.н.

Волнина

Волнина Наталья Николаевна

«03» 07 _____ 2026 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЧГМА МИНЗДРАВА РОССИИ)

672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

факс (3022) 323058, тел. (3022) 35-43-24

E-mail: pochta@chitgma.ru

