

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

15.05.2026 № 02-05-5234/26
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального
директора по научной работе
федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации доктор медицинских
наук, профессор, академик РАН



А.О. Конради

2026

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Ключагиной Юлии Ивановны на тему: «Алгоритм применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии первичных больных множественной миеломой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертационной работы

Множественная миелома – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются плазматические клетки, в большинстве случаев способные к секреции моноклонального иммуноглобулина или легких цепей иммуноглобулинов. Заболеваемость

составляет около 1% среди всех злокачественных опухолей и 10–15% среди опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, средний возраст заболевших составляет приблизительно 63 года. С учетом роста продолжительности жизни населения, а также в связи с совершенствованием системы здравоохранения и диагностики прогнозируется рост заболеваемости данной патологией, а улучшение результатов терапии и повышение общей выживаемости пациентов приводит к росту распространенности.

Почечная недостаточность — одно из наиболее распространенных и серьезных осложнений ММ, встречающееся примерно у 25–75% пациентов с ММ вследствие самого заболевания или других несвязанных причин, при этом 2–4% пациентов нуждаются в проведении почечной заместительной терапии в дебюте. Миеломная каст-нефропатия является наиболее частым и серьезным почечным проявлением ММ, связана с исключительно плохим прогнозом как для почечной функции, так и для общей выживаемости, однако при своевременно начатом эффективном лечении это осложнение может быть потенциально наиболее обратимым из всех заболеваний почек, связанных с множественной миеломой. Наличие почечной недостаточности существенно ограничивает выбор противоопухолевых препаратов, повышает риск ранней летальности и снижает показатели общей выживаемости. Обратимость данного состояния диктует необходимость поиска максимально эффективных стратегий. Восстановление почечной функции и достижение независимости от гемодиализа не только улучшают качество жизни пациентов, но и открывают возможности для использования наиболее эффективных схем лечения без редукции доз препаратов.

В отличие от почечного повреждения, синдром гипервязкости редок и встречается у 3-6% пациентов с множественной миеломой, приводя к развитию классической триады симптомов — кровотечениям из слизистых, нарушениям зрения и различной неврологической симптоматики, что может приводить к тяжелой дисфункции органов и смерти. Наиболее эффективным и предпочтительным методом, позволяющим быстро вывести избыток

парапротеинов и немедленно снизить вязкость крови, является проведение терапевтического плазмообмена/плазмафереза, что обеспечивает стабилизацию состояния пациента и создает условия для проведения полноценной противоопухолевой терапии.

В условиях расширенного применения высокоэффективной комбинированной терапии множественной миеломы на основе ингибиторов протеасом роль и оптимальные алгоритмы использования методов экстракорпоральной гемокоррекции (гемодиализ и плазмаферез) требуют пересмотра и уточнения. Разработка таких алгоритмов направлена на оптимизацию их использования с целью персонафицированного подхода для снижения ранней летальности и повышения общей эффективности лечения пациентов с множественной миеломой.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Ключагиной Юлии Ивановны на тему: «Алгоритм применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии первичных больных множественной миеломой» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Несмотря на значительный прогресс в изучении множественной миеломы, проблемы оптимизации тактики лечения пациентов с тяжелыми осложнениями, такими как гемодиализ-зависимая почечная недостаточность, гиперпротеинемия и синдром гипервязкости, остаются не до конца решенными. Одним из ключевых предложений по решению этой задачи является разработанный автором алгоритм сочетанного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции и современных схем противоопухолевой терапии. Его внедрение в клиническую практику позволит не только

повысить частоту достижения глубоких гематологических ответов, но и существенно увеличить вероятность восстановления функции почек, купирования жизнеугрожающих состояний, что определяет высокую практическую ценность и социальную значимость полученных результатов.

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

В работе на репрезентативном клиническом материале проведена комплексная оценка эффективности и профиля безопасности проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализ-зависимой почечной недостаточностью. В условиях реальной клинической практики доказана сопоставимость ключевых показателей эффективности и безопасности высокодозного этапа в когорте пациентов с нарушением почечной функции с результатами лечения пациентов с сохранной функцией почек, что расширяет возможности применения данного метода у тяжелой категории больных.

Автором продемонстрирована клиническая эффективность использования бортезомиб-содержащих схем индукционной противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализ-зависимой почечной недостаточностью. Установлено, что применение схем на основе бортезомиба является предиктором достижения ответа, обеспечивая удовлетворительный уровень глубоких гематологических противоопухолевых и почечных ответов, а также повышает вероятность восстановления функции почек и отказа от сеансов гемодиализа. Автором работы показано, что зависимость от гемодиализа в дебюте не снижает эффективность заготовки стволовых периферических клеток крови и позволяет достигать результатов, сопоставимых с результатами у пациентов

с сохранной функцией почек, а проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК характеризуется приемлемым профилем безопасности, сопоставимым с контрольной группой.

В рамках исследования обращено внимание на преимущество сочетанного применения плазмафереза и современных бортезомиб-содержащих схем противоопухолевой терапии. Доказано, что такая комбинация оптимизирует достижение глубокого гематологического противоопухолевого ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости.

Автором разработана и внедрена в практику оригинальная «База данных персонифицированного учета клинических параметров и показателей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализ-зависимой почечной недостаточностью» №2026621031 от 11.03.2026 г. Официальная регистрация в Роспатенте подтверждает создание уникального аналитического инструмента, позволившего объективизировать оценку современных алгоритмов комплексного лечения у данной когорты пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Обоснована клиническая целесообразность применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в дебюте заболевания у пациентов с множественной миеломой моложе 65 лет, являющихся кандидатами для проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, несмотря на исходную тяжесть их функционального статуса по шкале ECOG, что создает необходимые условия для соблюдения тайминга и дозового режима применяемой противоопухолевой терапии.

Установлено, что применение бортезомиб-содержащих схем индукционной противоопухолевой терапии, а также выполнение

высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, увеличивает частоту достижения гематологического противоопухолевого и почечного ответов.

Доказана эффективность применения бортезомиб-содержащих схем в комбинации с плазмаферезом как предпочтительной стратегии для достижения глубокого гематологического противоопухолевого ответа у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости.

Выявлены прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, нуждающихся в применении методов экстракорпоральной гемокоррекции: гемодиализа или плазмафереза.

Таким образом, выводы и рекомендации диссертационной работы имеют важное значение как для науки, так и для клинической медицины. Результаты диссертационного исследования могут быть применены в практической деятельности специализированных лечебных учреждений онкогематологического профиля, а также в учебном процессе на кафедрах онкологии и гематологии медицинских вузов.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены и используются в лечебной деятельности отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ КО имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт о внедрении б/н от 15 октября 2025 г.), а также в учебном процессе кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин: лекарственное лечение злокачественных

новообразований, реабилитация онкологических больных, онкология, читаемых ординаторам по направлению специальности 31.08.57 Онкология (акт о внедрении №742 от 15 октября 2025 г.) и в учебный процесс кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин: гематология, неотложная помощь, читаемых ординаторам по направлению специальности 31.08.29 Гематология (акт о внедрении №743 от 15 октября 2025 г.).

Достоверность и обоснованность научных положений, результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов определяется достаточным количеством материала и объемом полученных данных. На основании обобщения и анализа современной информации были выбраны клинические и лабораторные исследования, использование которых позволило расширить спектр анализа данных об изучаемой патологии. Диссертационная работа выполнена с использованием комплекса современных лабораторных исследований, а также статистических методов обработки.

В исследование включены данные пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, проходившие лечение в базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга и отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ КО имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2020 гг.

Поставленные диссертантом задачи полностью раскрыты, выводы и выносимые на защиту положения являются обоснованными и соответствуют содержанию работы. По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 5 печатных научных работ, в том числе 2 научные

статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus), 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Основные положения доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует теме диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности

Диссертационная работа Ключагиной Ю.И. изложена на 168 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Результаты исследования наглядно представлены 22 таблицами и 38 рисунками (из них 2 в приложениях). Список литературы включает 160 источников, из которых 20 отечественных и 140 зарубежных.

В введении определена актуальность темы исследования, цель и задачи, научная новизна и практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту. Цель и задачи исследования обоснованы и соответствуют теме диссертационной работы. Обзор литературы демонстрирует знание соискателем современного состояния проблемы применения экстракорпоральных методов гемокоррекции (гемодиализа и плазмафереза) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. В главе «Материалы и методы» представлены критерии включения и невключения пациентов в исследование, дизайн исследования, а

также детализированы методики оценки функциональных результатов и статистической обработки данных.

В главе 3 проведена оценка эффективности противомиеломной терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализ-зависимой почечной недостаточностью, выделены факторы достижения гематологического и почечного ответа. Особое внимание уделено эффективности и безопасности выполнения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток: подробно разобраны использованные режимы кондиционирования, мобилизации стволовых гемопоэтических клеток, достигнутые гематологические и почечные ответы, вопросы безопасности. Анализ выживаемости показал преимущества выполнения аутологичной трансплантации у пациентов с гемодиализ-зависимой почечной недостаточностью, а к выявленным прогностическим факторам, влияющим на показатели выживаемости в этой группе больных было отнесено достижение гематологического ответа при применении схем на основе бортезомиба.

Глава 4 посвящена результатам лечения пациентов с впервые диагностированной миеломой, осложненной гиперпротеинемией и синдромом гипервязкости при применении терапевтического плазмафереза. Подробно охарактеризована процедура плазмафереза, которая у 50% пациентов проводилась на фоне терапии бортезомиб-содержащими режимами. Проведен анализ факторов, влияющих на достижение гематологического ответа, у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза. Показано, что отрицательным прогностическим фактором, влияющим на показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой группы плазмафереза являлось наличие костных плазмоцитом.

В главе «Обсуждение» проведен анализ полученных результатов в контексте современных литературных данных. В заключении последовательно обобщены результаты исследования, сформулированы выводы диссертации и практические рекомендации, находящиеся в полном соответствии с целью и задачами исследования.

Структура и содержание автореферата в полной мере соответствуют диссертационной работе.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Имеются отдельные опечатки и стилистические неточности, не влияющие на ее положительную оценку. В качестве обсуждения хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. На основании каких критериев устанавливался диагноз синдрома гипервязкости.
2. Как Вы можете объяснить увеличение частоты полной гематологической ремиссии через 1 год после проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализ-зависимой почечной недостаточностью.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационного исследования Ключагиной Ю.И., могут быть рекомендованы к широкому внедрению в клиническую практику учреждений онкологического и гематологического профиля, осуществляющих комплексное лечение пациентов с множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости; могут быть включены в программы дополнительного профессионального

образования врачей-гематологов, нефрологов и онкологов, а также в лекционные курсы и практические занятия для студентов медицинских вузов, ординаторов и аспирантов по специальностям «Гематология» и «Онкология».

Возможно использование созданной автором «Базы данных персонафицированного учета клинических параметров и показателей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью» №2026621031 от 11.03.2026 г. для проведения дальнейших многоцентровых исследований и ретроспективного анализа эффективности терапии в специфических группах больных множественной миеломой.

Заключение

Диссертационная работа Ключагиной Юлии Ивановны на тему: «Алгоритм применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии первичных больных множественной миеломой» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по повышению эффективности лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости путем оптимизации и внедрения алгоритма сочетанного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции и современных схем противоопухолевой терапии, имеющей существенное значение для онкологии и гематологии.

Диссертационная работа Ключагиной Ю.И. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов полностью 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ключагина Юлия Ивановна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол №6/26 от «13» мая 2026 года)

Директор Института гематологии и онкологии,
профессор кафедры факультетской терапии
с клиникой Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Салогуб Галина Николаевна

Подпись д.м.н., доцента Салогуб Галины Николаевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Телефон: +7 (812) 702-37-30
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru Официальный сайт: <https://www.almazovcentre.ru>