

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделом онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний, заведующего окружным гематологическим центром, заведующего отделением трансплантации костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток и высокодозной химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» Дудиной Галины Анатольевны на диссертационную работу Ключагиной Юлии Ивановны на тему: «Алгоритм применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии первичных больных множественной миеломой», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационного исследования Ключагиной Ю.И. обусловлена необходимостью оптимизации терапии первичных больных множественной миеломой с тяжелыми осложнениями — гемодиализзависимой почечной недостаточностью, гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости. В современной клинической практике отсутствие четких алгоритмов сочетанного применения противоопухолевой терапии, включая таргетные препараты, и методов экстракорпоральной гемокоррекции часто ведет к необоснованному ограничению для реализации адекватных программ лечения, включая этап высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у молодых пациентов. Существующий дефицит стандартизированных протоколов сочетанного применения современных противоопухолевых препаратов и методов экстракорпоральной гемокоррекции препятствует своевременному

достижению глубокого противоопухолевого ответа и восстановлению функционального статуса пациентов. Разработка единого алгоритма необходима для обеспечения адекватного лечения, восстановления функций органов-мишеней, снижения риска ранней летальности, расширения доступа к методам высокотехнологичной медицинской помощи, улучшения показателей выживаемости у наиболее тяжелой категории пациентов с множественной миеломой.

В этом контексте диссертационная работа Ключагиной Ю.И. посвященная оптимизации алгоритма применения методов экстракорпоральной гемокоррекции (гемодиализа и плазмафереза) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости является актуальным и своевременным исследованием, соответствующим современным тенденциям клинической онкологии и гематологии и направлено на решение значимой научно-практической задачи.

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

Проведённое исследование, включающее анализ 85 клинических наблюдений обладает достаточной репрезентативностью для достижения поставленных научных цели и задач. Представленный клинический материал обладает высокой научной ценностью, а длительность и полнота наблюдения обеспечивают высокий уровень доказательности полученных результатов. Примененный комплекс исследовательских методов полностью соответствует решаемым научно-практическим задачам. Исследование отличается полнотой анализа и корректностью интерпретации результатов, полученных с помощью комплексного статистического анализа, включающего логистическую регрессию, метод регрессии Кокса и ROC-анализ. Данный математический

аппарат позволяет делать статистически значимые выводы, имеющие фундаментальное и прикладное значение для клинической онкологии и гематологии. Сформулированные в диссертации выводы логически вытекают из представленных результатов, составляют единую систему научных положений и подтверждаются как собственными данными автора, так и находят убедительное подтверждение в современных литературных источниках. Разработанные практические рекомендации конкретны, высоко ориентированы на практику и имеют четкую взаимосвязь с исследовательскими данными, что подтверждает их обоснованность и применимость в реальной клинической практике. Таким образом, комплексная оценка представленных материалов позволяет констатировать полную обоснованность научных положений, достоверность выводов и практическую значимость разработанных автором рекомендаций.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений, корректным дизайном исследования, применением актуальных методов диагностики и оценки эффективности терапии. Методы статистической обработки данных, использованные автором, соответствуют современным требованиям и обеспечивают надёжность интерпретации полученных результатов.

Научная новизна заключается в комплексном анализе данных пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, нуждающихся в проведении методов экстракорпоральной гемокоррекции (гемодиализа или плазмафереза). Впервые на репрезентативном материале комплексно оценена эффективность и безопасность проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у первичных больных множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Доказано, что показатели

эффективности и безопасности высокодозного этапа у этих тяжелых пациентов сопоставимы с результатами больных с сохранной функцией почек. Доказана высокая клиническая эффективность бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии у первичных больных множественной миеломой, нуждающихся в проведении гемодиализа. Это выражается в значимом увеличении частоты достижения гематологического противоопухолевого ответа, повышении шансов на восстановление функции почек и отказ от гемодиализа. Впервые выявлено преимущество сочетания плазмафереза и бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии у первичных больных множественной миеломой с гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости. Такой подход обеспечивает статистически значимое более эффективное достижение объективного противоопухолевого ответа.

Полученные данные, комплексный подход к анализу результатов, четкая структура исследования позволяют говорить о высокой степени достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации Ключагиной Юлии Ивановны обладают высокой научной и практической значимостью. С научной точки зрения, автором впервые патогенетически обоснован синергизм таргетной (с включением бортезомиба) противоопухолевой терапии и современных методов экстракорпоральной гемокоррекции у первичных больных множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости.

Практическая значимость подтверждена внедрением разработанного алгоритма в лечебную деятельность 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, а также его интеграцией в образовательный процесс кафедр онкологии и гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Это свидетельствует о востребованности результатов исследования в клинической и академической среде.

Материалы диссертации формируют надежную методическую базу для совершенствования локальных протоколов ведения больных с парапротеинемическими гемобластозами в специализированных онкогематологических центрах. Разработанный автором алгоритм обладает высокой воспроизводимостью, базируется на доступных технологиях отечественного здравоохранения и имеет выраженную социально-экономическую эффективность за счет сокращения сроков пребывания тяжелых больных в палатах интенсивной терапии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют направлению исследования пункта 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» Паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Работа соответствует направлению исследования пункта 8 «Трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток при наследственных и приобретенных заболеваниях системы крови и иммунной системы, а также в комплексном лечении онкологических заболеваний. Изучение показаний, методов предтрансплантационного лечения, этапов проведения трансплантации и ведения посттрансплантационного периода, эффективности и особенностей посттрансплантационного восстановления кроветворения, иммунопоэза и иммуногенеза. Типирование и подбор гистосовместимых доноров, создание регистров (баз данных)

потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Исследования по разработке способов преодоления тканевой несовместимости, в том числе иммунологических осложнений, путем углубленного изучения вопросов трансплантационной иммунологии и патофизиологии, основной системы гистосовместимости человека и внедрение полученных данных в клиническую практику» Паспорта научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации 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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Ключагиной Ю.И. построена по традиционному плану и имеет классическую структуру. Текст диссертации изложен на 168 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, две главы результатов собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также два приложения. Библиографический список состоит из 160 источников, из которых 20 отечественных и 140 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 38 рисунками (из них 2 в приложениях) и 22 таблицами. Работа написана грамотным

литературным языком, оформлена методически и представляет собой завершенное, целостное исследование.

Во **введении** дано обоснование актуальности темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту. Цели и задачи исследования логично обоснованы и соответствуют теме диссертационной работы.

Глава I «Обзор литературы» содержит систематизированный анализ отечественных и зарубежных публикаций, подтверждающий высокую актуальность изучаемой проблемы. В обзоре детально рассмотрены вопросы эпидемиологии множественной миеломы, четко систематизированы современные критерии диагностики почечной недостаточности, а также подробно раскрыты патогенетические механизмы развития миеломной нефропатии. Отдельно обоснована клиническая значимость гиперпротеинемии и синдрома гипервязкости как триггеров тяжелых осложнений, ухудшающих прогноз заболевания. В работе дана исчерпывающая общая характеристика и определены сферы применения гемодиализа и плазмафереза в комплексной терапии первичных больных множественной миеломой. Автор подробно анализирует современные аспекты системного противоопухолевого и сопроводительного лечения, аргументированно обозначая проблемы и сложности, возникающие при проведении высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Обзор литературы отлично структурирован, критически осмыслен соискателем и позволяет обоснованно подвести к формулировке цели и задач собственного исследования.

В **главе II** «Материалы и методы» представлена исчерпывающая характеристика методологии исследования. Детально описаны дизайн исследования, критерии формирования выборки пациентов, приведены

описания антропометрических, лабораторных, инструментальных методов обследования, примененные статистические методы обработки данных.

В главе III «Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью» дана характеристика пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью, включенных в исследование, проведен многофакторный анализ параметров, влияющих на достижение гематологического противоопухолевого и почечного ответов, определены факторы, влияющие на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у данной категории пациентов. Особый научно-практический интерес представляют результаты сравнительного анализа подгруппы пациентов-кандидатов на проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и контрольной группы. Полученные результаты представлены с достаточной степенью детализации. Изложение материала подкреплено таблицами, графиками, статистическими моделями.

В главе IV «Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости (группа плазмафереза)» представлены результаты комплексного лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, течение которой было осложнено развитием гиперпротеинемии или синдромом гипервязкости. Автор проводит подробный клинический анализ эффективности применения плазмафереза в этой специфической группе больных. В данном разделе детально охарактеризована динамика функционального статуса пациентов по шкале ECOG на фоне проведения сеансов плазмафереза и снижения уровня общего белка в сыворотке крови, определены факторы, влияющие на достижение гематологического противоопухолевого ответа, а также на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у данной категории пациентов. Все полученные данные

логически структурированы и наглядно подкреплены табличным и графическим материалом.

В **заключении** обобщены ключевые результаты исследования, сформулированы четкие обобщающие выводы, полностью отражающие достижение поставленной цели и решение всех задач.

Выводы диссертационной работы сформулированы чётко и последовательно, логично вытекают из представленных результатов, охватывают ключевые положения исследования, отражают как научные, так и практические аспекты работы.

Предложенные **практические рекомендации** конкретны, строго основаны на полученных данных, изложены в доступной форме, ориентированы на клиническое применение, могут быть непосредственно использованы в повседневной деятельности онкологов и гематологов.

Список литературы включает значительное количество современных и актуальных источников, работы ведущих международных исследовательских групп, публикации последних лет, авторитетные отечественные и зарубежные руководства.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Текст автореферата адекватно отражает структуру, цели, задачи, основные результаты и выводы диссертационной работы, а также в полной мере раскрывает положения, выносимые на защиту. Оформление работы выполнено в строгом соответствии с нормативными требованиями ВАК РФ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационное исследование Ю.И. Ключагиной отличается четкой логической структурой и высокой ценностью полученных результатов.

Ориентация автора на решение конкретных клинических задач, применение актуальных методов статистической обработки данных, а также возможность непосредственного внедрения разработанного алгоритма в клиническую практику лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой являются несомненными достоинствами работы. Исследование выполнено самостоятельно, в полном объёме и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Представленная диссертационная работа заслуживает положительной оценки, а ее содержание и оформление принципиальных замечаний не вызывают.

Заключение

Таким образом, диссертация 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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение 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 (гемодиализа или плазмафереза) и современных схем противоопухолевой терапии, имеющей существенное значение для онкологии и гематологии, что 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

29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), а ее автор Ключагина Юлия Ивановна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
(3.1.28. Гематология и переливание крови),
Заведующий научным отделом онкогематологии
и вторичных иммунодефицитных заболеваний,
заведующий межкрупным гематологическим центром
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6
Телефон: +7 (495) 304-30-39
Email: g.dudina@mknc.ru


Галина Анатольевна Дудина

«19» мая 2026 г.

Подпись д.м.н. Дудиной Г.А. «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
кандидат медицинских наук




Татьяна Александровна Косачева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»
(ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ);
Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6. Телефон:
8 (495) 304-30-39, электронная почта: info@mknc.ru, сайт: https://www.mknc.ru