

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, доцента кафедры факультетской хирургии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заместителя главного врача по онкологии ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы, главного внештатного специалиста онколога Ленинградской области Хрыкова Глеба Николаевича на диссертационную работу Корнева Дмитрия Олеговича на тему: «Менеджмент крови пациентов на этапе хирургического лечения рака толстой кишки II – III стадий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

### Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Корнева Д.О. посвящена актуальной и практически значимой проблеме онкологии и абдоминальной хирургии – оптимизации периоперационного ведения пациентов с колоректальным раком (КРР) II-III стадий путем внедрения комплексной стратегии менеджмента крови пациента (МКП). Актуальность темы не вызывает сомнений, учитывая высокую распространенность КРР, значительную частоту послеоперационных осложнений (ПОО) и неблагоприятное влияние анемии, интраоперационной кровопотери и гемотрансфузий на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Автор исследования справедливо подчеркивает, что концепция МКП разработана без учета специфики онкологических пациентов, а в российских клинических рекомендациях по лечению анемии у онкологических пациентов в настоящее время недостаточное внимание уделяется периоперационному ведению пациентов. Кроме того, недостаточно изучена проблема влияния гемотрансфузии на клинические и фармако-экономические результаты хирургического лечения РТК в российской популяции пациентов.

Внедрение в клиническую практику протокола МКП при РТК II-III стадий представляется перспективным подходом, который способен улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов.

Работа Корнева Д.О. представляет собой серьезное, актуальное и методически обоснованное научное исследование. Во введении автор четко обосновывает актуальность исследования, приводя современные эпидемиологические данные по России и миру, и аргументированно формулирует цель и задачи работы.

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

В диссертации Корнева Дмитрия Олеговича последовательно и логично сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации исследования, подробное представление которых позволило провести глубокий анализ по теме диссертационного исследования.

Обоснованность научных положений в диссертации Корнева Д.О. подтверждается логической структурой исследования, которая отвечает поставленным задачам, положения, выносимые на защиту, также имеют новизну, ранее не определяемую в других диссертационных работах. Проведен тщательный анализ научных трудов отечественных и зарубежных авторов по тематике диссертационной работы. Также в работе указаны результаты схожих по теме диссертации исследований. Корректно применены методы научного исследования. Результаты подкреплены с помощью общепринятых научных методов статистического анализа.

В процессе поведения диссертационного исследования автор проанализировал данные по 200 пациентам с гистологически и клинически подтвержденным диагнозом: рак ободочной и/или прямой кишки II-III стадий, с наличием у них железодефицитной анемии различной степени тяжести.

Личный вклад диссертанта состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения исследования: непосредственное ведение пациентов, проведение хирургического вмешательства, анализ имеющейся литературы, изучение и систематизация данных имеющейся медицинской документации, проведение анализа проспективных и ретроспективных данных, составление электронной базы. Личный вклад автора составляет не менее 90%.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые в отечественной практике комплексно оценено влияние рутинного применения концепции МКП на ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения КРР II-III стадий, а также проведен фармако-экономический анализ.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты исследования имеют высокую практическую значимость. Разработанный протокол МКП может быть внедрен в клиническую практику специализированных онкологических стационаров для улучшения результатов хирургического лечения КРР. Основные рекомендации, предложенные автором, включают амбулаторную коррекцию анемии, минимизацию ятрогенной кровопотери и лимитирования выполняемых периперационо гемотрансфузий.

Эти рекомендации уже показали свою эффективность в исследовании и могут быть использованы для снижения частоты послеоперационных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а именно пунктам 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний) и 10 (оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов).

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати.**

#### **Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

Достоверность результатов подтверждается также публикациями автора по теме диссертации (8 печатных работ, из них 3 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК) и выступлениями на международных и всероссийских научных конференциях.

### **Характеристика структуры и оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Д.О. Корнева обладает логичной и выверенной структурой, что позволяет всесторонне раскрыть заявленную тему. Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 120 страницах и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 2 приложений, включающего 117 источников. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 17 таблицами, что делает ее наглядной и удобной для восприятия.

Методология исследования, представленная в диссертации, является обоснованной и соответствует современным требованиям доказательной медицины. Методологический раздел свидетельствует о продуманном дизайне исследования (проспективное сравнительное с группой исторического контроля), обоснованном расчете объема выборки и

планировании применения современных методов статистического анализа, что обеспечивает достоверность получаемых результатов.

Цель и задачи исследования сформулированы четко и логично. Автором поставлены: цель улучшить хирургические результаты лечения РТК II-III стадий и задачи по проведению анализа эффективности коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) на дооперационном этапе, влияния интраоперационной кровопотери (ИОК) и переливаний компонентов крови на течение раннего и отдаленного послеоперационного периодов, влияния применения концепции МКП на выживаемость.

Структура исследования соответствует заявленным задачам и обеспечивает внутреннюю логическую согласованность работы.

**Глава 1.** Обзор литературы является глубоким, систематизированным и критически осмысленным. Автор демонстрирует прекрасное владение предметом исследования, анализируя широкий спектр современных отечественных и зарубежных источников. Логика изложения последовательна: от эпидемиологии КРР и общих проблем хирургического лечения к детальному анализу ключевых модифицируемых факторов риска – анемии/дефицита железа (ДЖ), интраоперационной кровопотери (ИОК) и периоперационной гемотрансфузии. Особую ценность представляет анализ роли не только анемии, но и изолированного ДЖ, что соответствует последним тенденциям в периоперационной медицине.

Структура обзора выстроена логично:

1. Эпидемиология и статистика хирургических осложнений при КРР задают общий контекст проблемы.

2. Подробно раскрывается роль анемии и ДЖ как независимых предикторов неблагоприятных исходов, приводятся данные крупных мета-анализов и регистровых исследований (Musallam et al., Wilson et al., Fowler et al.).

3. Анализируется прогностическое значение даже малых объемов ИОК, основанный на данных азиатских исследований и мета-анализа Charalambides et al., что подчеркивает важность минимизации кровопотери.

4. Детально разбираются механизмы и последствия гемотрансфузии, включая иммуномодулирующие эффекты, с приведением убедительных данных о снижении выживаемости (Pang et al., Acheson et al.).

5. Обосновывается необходимость и эффективность коррекции ЖДА, при этом автор справедливо акцентирует преимущества парентеральных препаратов железа (в частности, карбоксимальтозата железа) перед пероральными с точки зрения эффективности, переносимости и приверженности лечению.

6. Рассматривается экономическая составляющая, что является важным практическим аспектом для внедрения новых подходов в систему здравоохранения.

7. Завершает обзор представление концепции МКП как современной, мультимодальной стратегии, с приведением успешных примеров ее внедрения (австралийская модель).

Анализ литературы демонстрирует, что автор не просто суммирует данные, а проводит их критический синтез, выявляя пробелы в знаниях, которые призвано заполнить настоящее исследование, в частности, дефицит работ, посвященных комплексному применению МКП именно у пациентов с местно-распространенным КРР в условиях российской клинической практики.

**Глава 2.** Во второй главе диссертационной работы Корнева Д.О. содержится детальное описание материалов и методов проведенного исследования.

Достоинства методологического раздела:

1. Дизайн исследования. Автор обоснованно выбрал проспективный сравнительный дизайн с группой исторического контроля,

что является адекватным подходом для оценки эффективности внедрения новой клинической парадигмы (МКП) в реальной практике. Открытый, нерандомизированный характер исследования соответствует возможностям одноцентрового дизайна.

2. Расчет объема выборки. Объем выборки ( $n=200$ ) предварительно рассчитан с указанием статистической мощности (80%), уровня значимости ( $\alpha = 0,05$ ) и ожидаемого эффекта (снижение частоты гемотрансфузий с 25% до 10%), что соответствует требованиям доказательной медицины. Выбор частоты периоперационных гемотрансфузий в качестве первичной конечной точки логичен, поскольку этот показатель является интегральным маркером эффективности МКП.

3. Детализация вмешательства. Протокол применения концепции МКП в группе исследования описан с высокой степенью детализации: указаны критерии для коррекции железодефицитной анемии (ЖДА), конкретный препарат (железа карбоксимальтозат III), путь введения, дозировки, место проведения (амбулаторно в ЦАОП), что обеспечивает воспроизводимость исследования. Важно, что протокол включал все три ключевых компонента МКП: коррекцию анемии, минимизацию кровопотери и ограничение гемотрансфузий.

4. Критерии включения/исключения. Четко определены и клинически обоснованы критерии включения, невключения и исключения, что позволяет судить о репрезентативности выборки и минимизировать систематические ошибки.

5. Конечные точки. Определен широкий спектр первичных и вторичных конечных точек, охватывающих как непосредственные (частота трансфузий, объем кровопотери, осложнения, длительность госпитализации), так и отдаленные (выживаемость) результаты, а также фармако-экономические показатели.

6. Методы оценки. Использование валидированных и общепринятых шкал и классификаций (ECOG, индекс Чарлсона,

классификация МНОАР для анестезиологического риска, классификация Клавьен-Диндо для оценки осложнений) повышает надежность и сопоставимость данных.

7. Статистический анализ. План статистического анализа представлен всесторонне, с указанием критериев для проверки нормальности распределения, методов сравнения групп, многофакторного анализа (логистическая регрессия, регрессия Кокса) и используемого программного обеспечения (SPSS, среда R). Это свидетельствует о намерении автора провести глубокий и всесторонний анализ данных.

**Глава 3.** Третья глава диссертационной работы представляет собой детальное изложение полученных результатов, их статистический анализ и визуализацию. Структура главы логична и последовательно раскрывает эффективность концепции менеджмента крови пациента (МКП) по всем заявленным в задачах исследования направлениям.

Анализ представленных результатов:

1. Коррекция анемии на дооперационном этапе. Результаты демонстрируют высокую эффективность и безопасность амбулаторной коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) препаратом железа карбоксимальтозата (III). Статистически значимое повышение уровня гемоглобина (на 29.8 г/л,  $p = 0,0017$ ), сывороточного железа и ферритина в группе МКП (А) кардинально отличается от незначительного прироста (на 3,91 г/л,  $p = 0,426$ ) в группе контроля (Б), где применялись гемотрансфузии. Крайне важным результатом является снижение общего числа пациентов с анемией с 100% до 62% ( $p = 0,00021$ ) в группе А, в то время как в группе Б анемия сохранялась у всех пациентов. Существенное (в 7,7 раз) снижение частоты периоперационных гемотрансфузий в группе А (4 случая против 31,  $p = 0,0009$ ) является ключевым доказательством эффективности МКП и соответствует первичной конечной точке исследования. Данные изложены четко, проиллюстрированы таблицами и рисунками, статистический анализ адекватен.

2. Непосредственные результаты хирургического лечения. Раздел содержит глубокий анализ факторов, влияющих на частоту послеоперационных осложнений (ПОО). Многофакторный анализ выявил независимыми предикторами ПОО длительность операции (ОШ 1,01,  $p = 0,0016$ ), факт гемотрансфузии (ОШ 2.87,  $p = 0,0002$ ) и уровень гемоглобина при госпитализации (ОШ 0,959,  $p = 0,0015$ ). Важно, что после коррекции по этим факторам, объем интраоперационной кровопотери сам по себе не являлся значимым предиктором, что подчеркивает роль именно качества предоперационной подготовки. Убедительно показано снижение общего числа ПОО в группе А в 2.7 раза (15 против 42 случаев,  $p = 0,017$ ), с особенно выраженным снижением частоты тяжелых осложнений (III-V степени по Клавьен-Диндо), таких как несостоятельность анастомоза (0 против 7,  $p=0.0076$ ) и 90-дневной летальности (2 против 11,  $p = 0,0014$ ). Автор провел многофакторный анализ, в результате, продемонстрированные положительные эффекты МКП выглядят обоснованными. Существенным результатом является и сокращение медианы общей длительности госпитализации на 3 койко-дня (9 против 12,  $p = 0,0011$ ) в группе А. Качество статистического анализа высокое, использованы корректные методы (логистическая регрессия, ROC-анализ с  $AUC = 0,77$ ).

3. Отдаленные результаты лечения. Полученные данные впечатляют. Несмотря на изначально более отягощенный статус пациентов в группе А, показатели 1-летней и 2-летней общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и канцер-специфической выживаемости (ОВк) были достоверно выше в группе МКП. Анализ выживаемости методом Каплана-Майера и регрессия Кокса показали, что применение МКП снижает риск смерти от всех причин в 3,6 раза ( $OR = 3,61$ ,  $p = 0,0109$ ), а риск смерти от прогрессирования рака – в 7,3 раза ( $OR = 7,289$ ,  $p = 0,0165$ ). Риск прогрессирования/рецидива в группе А был в 2.2 раза ниже ( $OR = 2,223$ ,  $p = 0,0421$ ). Многофакторный анализ подтвердил, что основным предиктором ухудшения отдаленных результатов является наличие ПОО, частота которых была значимо ниже в группе МКП.

Представленные значимые различия в выживаемости на стандартных временных точках (1 и 2 года) являются валидными. Это связывает ближайшие и отдаленные результаты в единую логическую цепь.

4. Фармако-экономический анализ. Проведенный анализ является сильной стороной работы. Автор не ограничился констатацией клинической эффективности, но и доказал ее экономическую целесообразность. Анализ, проведенный на стандартизированной подвыборке пациентов после резекций левой половины ободочной кишки, показал статистически значимую разницу в стоимости лечения в пользу группы МКП – 93 209,98 рублей на одного пациента ( $p = 0,00612$ ). Экономия достигнута за счет сокращения затрат на гемотрансфузии, лечение осложнений и уменьшения длительности госпитализации, что перекрыло затраты на препарат железа. Расчет числа пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного осложнения ( $NNT = 5,46$ ), и коэффициента приростной экономической эффективности (ICER) добавляет работе строгости в соответствии с принципами доказательной медицины и фармакоэкономики.

Выводы по главе 3: Глава «Результаты исследования» выполнена на высоком научном уровне. Полученные данные являются убедительными, статистически достоверными и клинически значимыми. Автору удалось комплексно продемонстрировать преимущества концепции МКП: от эффективной коррекции анемии и снижения частоты трансфузий до улучшения непосредственных и отдаленных хирургических исходов, подкрепленных весомым фармако-экономическим обоснованием. Результаты полностью соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту. Материал изложен систематизированно, проанализирован с применением современных статистических методов и адекватно интерпретирован.

**Глава 4.** Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов эффективности предложенной концепции МКП. Подтверждено улучшение клинических показателей.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата Корнева Д.О. полностью соответствует основным положениям диссертации. Выводы и практические рекомендации логично следуют из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным данным и могут быть использованы в виде конкретных алгоритмов клинической реализации. В разделе "Практические рекомендации" описан алгоритм действий для практикующих врачей по внедрению разработанной концепции МКП на высоком уровне.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа Д.О. Корнева отличается научной новизной, актуальностью и клинической значимостью. Предложенная концепция МКП адаптирована к реалиям клинической практики и обеспечивает высокий уровень безопасности и приверженности.

К недостаткам можно отнести незначительные стилистические ошибки при написании научного труда.

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Корнева Дмитрия Олеговича на тему: «Менеджмент крови пациентов на этапе хирургического лечения рака толстой кишки II-III стадий» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по улучшению результатов хирургического лечения рака толстой кишки II–III стадий путем применения стратегии менеджмента крови пациента, имеющей существенное значение в онкологической практике, что 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.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Корнев Дмитрий Олегович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы, главный внештатный специалист онколог Ленинградской области \_\_\_\_\_ Хрыков Глеб Николаевич

Подпись Хрыкова Г.Н. «Заверяю»

Заместитель главного врача по кадрам ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» \_\_\_\_\_ Ломакина Елена Владимировна

ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница (194291, г. Санкт-Петербург, Выборгский район, пр. Луначарского, 45, корп. 1, лит. А; Телефон: 8-800-301-47-47, Email: lokb@47lokbr.ru, Web-сайт: www.https://47lokbr.ru/)

« 26 » 01 2026г.