

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заместителя главного врача по онкологии, врача-онколога (главного специалиста), профессора кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Саржевского Владислава Олеговича 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 диссертационной работы Ключагиной Ю.И. обусловлена потребностью в совершенствовании терапевтических стратегий для первичных больных множественной миеломой, нуждающихся в проведении методов экстракорпоральной гемокоррекции. Развитие таких осложнений, как почечная недостаточность, в том числе гемодиализзависимая, гиперпротеинемия или синдром гипервязкости, являются факторами неблагоприятного прогноза и существенно лимитируют возможности проведения специфической противоопухолевой терапии.

В период первичной диагностики множественной миеломы, почечную недостаточность выявляют у 20-50% пациентов, при этом 2-5% больных уже в дебюте заболевания имеют показания для проведения сеансов гемодиализа. Почечная недостаточность служит фактором неблагоприятного прогноза и риска ранней летальности, ограничивает выбор противоопухолевой терапии, снижает общую выживаемость. Своевременное и сочетанное применение системной противоопухолевой терапии и сеансов гемодиализа являются критически важными. Целью лечения является достижение

противоопухолевого и почечного ответов, а также достижение независимости от программного гемодиализа, что напрямую коррелирует с улучшением показателей общей выживаемости и качества жизни. Это позволяет в дальнейшем применять стандартные схемы противоопухолевой терапии, не требующие коррекции доз, а также проводить этап высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Синдром гипервязкости, обусловленный гиперпротеинемией, сопровождается тяжёлыми системными нарушениями: микроциркуляторными расстройствами, коагулопатией и неврологическим дефицитом. Это приводит к исходно низкому функциональному статусу пациентов (ECOG 3–4 балла) и диктует необходимость редукции доз или отсрочки системной противоопухолевой терапии из-за высокого риска фатальных осложнений, что негативно сказывается на прогнозе пациентов. В данной клинической ситуации терапевтический плазмаферез выступает как патогенетически обоснованный метод экстракорпоральной гемокоррекции. Он позволяет в кратчайшие сроки элиминировать избыточный пул парапротеина и свободных лёгких цепей, быстро купируя жизнеугрожающее состояние. Несмотря на многолетний опыт использования терапевтического плазмафереза, его роль и место на современном этапе лечения множественной миеломы требуют пересмотра и уточнения для оптимизации тактики ведения пациентов.

Таким образом, уточнение роли методов экстракорпоральной гемокоррекции (гемодиализа или плазмафереза) в современных условиях является критически важным для улучшения долгосрочного прогноза и качества жизни данной тяжёлой категории пациентов.

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

Цель, задачи диссертационной работы сформулировано четко и логично. Репрезентативная выборка (85 пациентов), а также применение современных

методов статистической обработки данных (логистическая регрессия, метод регрессии Кокса, ROC-анализ) подтверждают достоверность полученных результатов. Дизайн работы построен на строгих принципах доказательной медицины. Комплексный подход включал в себя современные лабораторные тесты и инструментальную диагностику. Выводы и рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют цели и задачам работы, полностью обоснованы, отражают ключевые результаты проведенного исследования и имеют важное научное значение. Полученные результаты имеют несомненный практический интерес и могут быть внедрены в рутинную клиническую практику. Существенных замечаний по методологическим подходам, научной новизне, практической значимости и обоснованности выводов нет.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативным объёмом выборки и тщательным анализом историй болезни пациентов, корректной организацией исследования, применением комплекса современных исследовательских методов. Используемые статистические методы обработки данных соответствуют современным стандартам доказательной медицины. Результаты исследования подробно описаны в соответствующих разделах диссертации и проиллюстрированы таблицами и графиками. Все выводы логически вытекают из представленных данных и подкреплены статистически значимыми результатами.

Научная новизна заключается в том, что впервые на репрезентативном клиническом материале комплексно оценены эффективность и профиль безопасности высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК у первичных больных множественной миеломой, нуждающихся в проведении сеансов гемодиализа. В условиях реальной клинической практики доказано, что ключевые показатели эффективности и безопасности высокодозного этапа у этих тяжелых пациентов сопоставимы с результатами больных с сохранной функцией почек. Полученные данные позволяют существенно расширить показания к применению метода у данной категории больных.

Обоснована высокая клиническая эффективность бортезомибсодержащих схем индукционной противоопухолевой терапии у первичных больных множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Доказано, что включение бортезомиба значимо увеличивает частоту достижения глубоких гематологических противоопухолевых ответов, а также достоверно повышает шансы на восстановление почечной функции и прекращение программного гемодиализа.

Впервые в отечественной практике доказано статистически значимое преимущество сочетания плазмафереза и бортезомибсодержащих схем противоопухолевой терапии у первичных больных множественной миеломой с гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости. Установлено, что данная комбинация обладает синергизмом действия и статистически значимо увеличивает вероятность достижения глубокого противоопухолевого ответа.

Автором разработана и внедрена в практику оригинальная «База данных персонифицированного учета клинических параметров и показателей выживаемости пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью» №2026621031 от 11.03.2026 г. Полученная регистрация в Роспатенте подтверждает разработку оригинальной аналитической модели для объективной оценки схем комплексного лечения таких пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором результаты обладают несомненной научной и практической значимостью. Научная значимость работы заключается в расширении представлений о возможностях патогенетически обоснованного своевременного комплексного применения методов экстракорпоральной гемокоррекции и системной противоопухолевой терапии с включением бортезомиба. Проанализированные в диссертационном исследовании новые данные позволяют более полно представить концептуальный подход к проведению ауто-ТГСК такой сложной категории пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

Практическая значимость диссертации подтверждена успешным внедрением её основных положений и рекомендаций в клиническую практику 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 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 подтверждает высокую востребованность и актуальность результатов как для практического здравоохранения, так и для системы медицинского образования.

Дополнительный вклад в практику вносят данные об отсутствии статистически значимых различий в эффективности и безопасности проведения этапа высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК у пациентов с гемодиализзависимой почечной недостаточностью и без почечной дисфункции.

Разработанный алгоритм является готовым к применению инструментом и может быть рекомендован к широкому внедрению в клиническую практику специализированных учреждений онкологического и гематологического профиля, занимающихся лечением пациентов с множественной миеломой.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области онкологии и гематологии с перспективой их использования в научно-исследовательской работе, практическом здравоохранении и в медицинской образовательной сфере.

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

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы из 160 источников, из которых 20 отечественных и 140 зарубежных, а также двух приложений. Работа изложена на 168 страницах, содержит 22 таблицы и 38 рисунков (из них 2 в приложениях).

Во введении автор представляет актуальность проблемы, а также чётко обосновывает цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и положения, выносимые на защиту. Замечаний или комментариев нет.

Глава «Обзор литературы» посвящена систематизации и анализу современных научных данных, касающихся патогенеза, диагностики и лечения множественной миеломы, а также роли методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии данного заболевания. Текст написан грамотно, с серьезным всесторонним анализом всей современной научной литературы по данной тематике, полностью отражает современное состояние изучаемой проблемы. Автор корректно использует данные крупных международных метаанализов, рандомизированных исследований, консенсусных документов. Глава отличается полнотой, отражает современный уровень знаний и тщательно выстроена в логике, необходимой для обоснования цели исследования. Анализ источников убедительно демонстрирует нерешённую научную проблему — отсутствие научно обоснованного алгоритма применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии первичных больных множественной миеломой, что определяет актуальность и новизну диссертационной работы.

Во второй главе «Материалы и методы» представлена исчерпывающая характеристика методологического аппарата исследования. Автор демонстрирует глубокое понимание принципов доказательной медицины, подробно и последовательно описывая все этапы научно-исследовательской работы — от дизайна до статистического анализа данных. Структура главы логична и прозрачна, что обеспечивает полную воспроизводимость результатов и верифицируемость выводов.

Критерии формирования основных групп и группы контроля определены четко и недвусмысленно. Подробно описаны критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования. Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23.0 (разработчик — IBM Corporation, США) и StatTech v. 4.12.5 (разработчик — общество с ограниченной ответственностью «Статтех», Россия).

Таким образом, методологический раздел диссертации разработан на высоком научном уровне, отличается полнотой и адекватностью использованного исследовательского инструментария, что служит надежной базой для достоверности и научной новизны представленных в работе результатов.

В главе III «Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью» проведён многофакторный анализ факторов, влияющих на достижение противоопухолевого и почечного ответов, а также на показатели выживаемости у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гемодиализзависимой почечной недостаточностью. Особую научную ценность имеет сравнительное исследование подгруппы пациентов — кандидатов на высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с контрольной группой. Доказана сопоставимость эффективности и безопасности проведения аутологичной трансплантации в данной когорте больных с показателями пациентов с сохранной функцией почек. Результаты представлены подробно, наглядность обеспечивают таблицы, графики и статистические модели.

В IV главе «Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной гиперпротеинемией или синдромом гипервязкости (группа плазмафереза)» автором проведён анализ клинической эффективности применения плазмафереза как компонента комплексной терапии. Ключевой заслугой является не просто констатация улучшения самочувствия больных, а объективная оценка динамики их функционального статуса по шкале ECOG в прямой корреляции со снижением уровня общего белка в сыворотке крови. Особое внимание уделено определению прогностических факторов, влияющих на достижение противоопухолевого ответа и долгосрочные результаты — выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Представленный материал отличается высокой степенью проработки, данные

чётко систематизированы и подкреплены убедительным табличным и графическим материалом.

В **заключении** автором приведено целостное обобщение результатов, четко прослеживается логическая связь между задачами исследования и полученными выводами. Все сформулированные положения соответствуют поставленным задачам и опираются на результаты собственной работы.

Выводы четкие, полностью отражают результаты исследования, корректно соотносятся с данными, представленными в главе результатов.

Практические рекомендации конкретны, обладают высокой применимостью и нацелены на внедрение результатов исследования в реальную клиническую практику.

Таким образом, диссертация Ключагиной Ю.И. является полностью самостоятельным, логически завершенным исследованием, имеющим ясную структуру, корректный методологический аппарат и высокую степень научной и практической значимости. Главы согласованы между собой, текст изложен грамотно, иллюстративный материал достаточен, научные положения и выводы обоснованы и убедительно подтверждены.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы, логично отражая её структуру и ключевые результаты. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Ключагиной Ю.И. не вызывает принципиальных замечаний. Исследование выполнено самостоятельно и в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Достоинствами работы являются строгая последовательность изложения материала, корректное применение современных методов

статистического анализа данных, а также чёткая направленность на решение актуальных клинических проблем и высокая практическая значимость полученных результатов. Имеющиеся в тексте отдельные стилистические неточности не снижают её общей научно-практической ценности. Непринципиальным замечанием является некорректное использование в тексте диссертации и автореферата определения «новые препараты» в отношении ингибиторов протеасом.

Заключение

Таким образом, представленная 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 самостоятельным, законченным, научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной задачи — совершенствование тактики ведения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, отягощённой жизнеугрожающими осложнениями, такими как гемодиализзависимая почечная недостаточность, гиперпротеинемия или синдром 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),
профессор, заместитель главного врача по онкологии,
врач-онколог (главный специалист),
профессор кафедры гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Тел. +7 (499) 464-49-54
E-mail: Vladislavsarzhhevsky@yandex.ru

Владислав Олегович Саржевский

«15» мая 2026 г.

Подпись д.м.н. Саржевского Владислава Олеговича заверяю:

Главный ученый секретарь
ФГБУ «НМЦХ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Татьяна Ивановна Стуколова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)
Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. Телефон: +7 (499) 464-49-54, +7 (495) 465-33-55. Электронная почта: info@pirogov-center.ru. Сайт учреждения: <https://www.pirogov-center.ru>