

ОТЗЫВ

официального оппонента Саржевского Владислава Олеговича доктора медицинских наук, профессора, заместителя главного врача по онкологии, профессора кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в диссертационный совет 21.1.025.01 на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на диссертационную работу Городецкого Вадима Романовича «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.27. Ревматология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Гематология и ревматология – две одни из самых сложных специальностей клинической медицины. Что может их объединить? Врач-ревматолог, проводя обследования и лечение пациентов с ревматологическими диагнозами, постоянно сталкивается с клиническими ситуациями, требующими проведения дифференциального диагноза с гематологическими заболеваниями. Так определяя генерализованную лимфаденопатию при системной красной волчанке или ревматоидном артрите, врач-ревматолог должен исключить лимфопролиферативное заболевание. А столкнувшись с гранулоцитопенией и спленомегалией должен проводить дифференциальный диагноз между синдромом Фелти и лейкозом (в том числе и острым миелоидным). Лейкоцитоз, увеличение лимфатических узлов и спленомегалия как часть симптомокомплекса болезни Стилла будут заставлять проводить дифференциальный диагноз в группе лейкозов и лимфом. В свою очередь гематолог или онколог не должен ошибиться с диагнозом, когда, например, основной жалобой пациента является увеличение лимфоузлов, но одновременно при объективном осмотре имеются признаки артрита, а по результатам исследований выявляются протеинурия и плеврит – «классическая триада» при системной красной волчанке (артрит, серозит и нефрит). Такие «диагностические перекресты» диктуют необходимость получать новые знания по ревматологии врачами гематологами и онкологами, и необходимость углубляться в гематологическую специальность врачам-ревматологам.

Гематологию и ревматологию объединяет не только тесное клиническое переплетение этих медицинских специальностей. Гематологов и ревматологов объединяет стремление глубже понять фундаментальные патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между определенными ревматологическими заболеваниями и лимфоидными неоплазиями.

Существует гипотеза о биологических отличиях лимфоидных опухолей, ассоциированных с ревматическими заболеваниями. Имеются основания полагать, что эти опухоли могут обладать специфическими характеристиками, отличающими их от спорадических лимфоидных новообразований. В ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с ревматическими заболеваниями отмечается

преобладание non-GCB подтипа диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ). Однако до настоящего времени остается открытым вопрос, увеличена ли у пациентов с ревматическими заболеваниями частота таких неблагоприятных биологических предикторов ДВКЛ, как транслокация или наличие дополнительных копий гена *c-MYC*. Известно, что иммунокомпрометированные пациенты в большей степени подвержены риску развития EBV-положительной ДВКЛ, чем иммунокомпетентные. Тем не менее, данные литературы указывают на значительную вариабельность в частоте встречаемости EBV-положительной ДВКЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями, что требует дальнейшего уточнения. Также недостаточно изучена клональная взаимосвязь между лимфомой маргинальной зоны и ДВКЛ, и отсутствуют данные о предрасполагающих факторах трансформации лимфомы маргинальной зоны в ДВКЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями. Ответы на эти вопросы могут иметь важное значение для определения группы риска и персонализации терапии у данной категории пациентов.

Малоизученной темой также является ассоциация лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов (БГЛ лейкоз) и ревматических заболеваний. По данным ряда исследований аутоиммунные заболевания диагностируются в 25-32% случаев БГЛ лейкоза. Однако, клинические особенности БГЛ лейкоза, ассоциированного с ревматическими заболеваниями, практически не охарактеризованы. Отсутствуют данные о частоте мутаций в гене *STAT3* при БГЛ лейкозе у пациентов с ревматическими заболеваниями и о влиянии этих мутаций на прогноз заболевания. Причинно-следственные связи между аутоиммунными заболеваниями и БГЛ лейкозом остаются неизвестными. В качестве рабочей гипотезы рассматривается предположение о том, что хроническая антигенная стимуляция может играть роль триггера в развитии БГЛ лейкоза. В контексте этого постулата, особую актуальность приобретает исследование клональной гетерогенности БГЛ лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями, что также является важным направлением научного поиска. С учетом вышесказанного диссертационное исследование Городецкого В.Р. бесспорно актуально и своевременно.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Достоверность полученных результатов подтверждается значительным объемом клинического материала: в исследование было включено 395 пациентов с сочетанием ревматологического заболевания и лимфоидной опухоли. Диагностика ревматологических заболеваний проводилась в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», что предполагает высокую степень верификации ревматологического диагноза. Диагностика лимфоидных опухолей осуществлялась с использованием широкого спектра самых современных гематологических исследований, выполненных в лабораториях ведущих научных учреждений России с привлечением высококвалифицированных специалистов. Морфологические исследования были выполнены ведущими российскими и европейскими патологами. Все это обеспечивает экспертную валидацию полученных результатов и минимизирует риск методологических ошибок.

Для статистической обработки данных была применена современная статистическая программа и правильно выбраны модули анализа данных.

Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 35 рисунками, что значительно облегчает восприятие материала и наглядно демонстрирует личный вклад автора в реализацию работы. Клинические случаи, представленные в диссертации, ярко демонстрируют реальные диагностические вызовы у пациентов с сочетанием ревматологического заболевания и лимфоидной опухоли.

Диссертационная работа отличается четкой структурой, все разделы работы логически связаны между собой, соответствуют задачам исследования и усиливают доказательную базу выводов. Все выводы диссертации научно обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают полученные результаты исследования. Практические рекомендации четко сформулированы, соответствуют потребностям практической медицины и доступны для внедрения в повседневную клиническую практику.

Впервые в мировой практике проведена комплексная оценка клинических и биологических прогностических факторов ДВКЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями. Важнейшее значение для понимания патогенеза ДВКЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями имеет установленная на основании исследования реаранжировки генов *IGHV* клональная взаимосвязь между ДВКЛ и лимфомой маргинальной зоны, а также оценка Ki-67 при лимфоме маргинальной зоны, как возможного предиктора трансформации в ДВКЛ.

По данным литературы частота спорадических случаев БГЛ лейкоза не превышает в среднем 1 случай на 1 000 000 человек и в реальной клинической практике случаи БГЛ лейкоза крайне редки. Однако встречаемость БГЛ лейкоза у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, по-видимому, значительно выше. В результате многолетней работы В.Р. Городецким была собрана крупнейшая в мире, уникальная когорта пациентов с БГЛ лейкозом (Т-клеточный вариант в 96 случаях и НК-клеточный в двух случаях) у пациентов с ревматическими заболеваниями. Впервые в мировой практике дана комплексная клиническая, иммунологическая и молекулярная характеристика БГЛ лейкоза, ассоциированного с ревматическими заболеваниями. В частности было установлено, что мутации в гене *STAT3* методом NGS выявляются у 64% пациентов с БГЛ лейкозом, ассоциированным с ревматическими заболеваниями: одиночные – в 81% случаев, множественные – в 19% случаев. В диссертационной работе проведен детальный анализ влияния мутационного статуса гена *STAT3* на клинические характеристики, лабораторные показатели и общую выживаемость пациентов с ревматическими заболеваниями. Убедительно продемонстрировано, что пациенты с БГЛ лейкозом и ревматоидным артритом достоверно чаще ($P = 0,029$) по сравнению с пациентами с другими ревматическими заболеваниями имеют мутации в гене *STAT3*. Также было продемонстрировано, что мутационный статус гена *STAT3* не влияет на общую выживаемость у пациентов с БГЛ лейкозом и ревматическим заболеванием.

Впервые в мировой практике автором диссертационной работы, на основании результатов комплексных молекулярных исследований крови, костного мозга и ткани селезенки, установлено, что в ряде случаев Т-БГЛ лейкоза селезенка является основным местом локализации опухолевых клеток (названный автором как спленический вариант Т-

БГЛ лейкоза). В диссертационной работе Городецкого В.Р. впервые представлена комплексная гистологическая и иммуногистохимическая картина поражения селезенки, а также, цитогенетическая и молекулярная характеристика этого редкого и трудного для диагностики варианта Т-БГЛ лейкоза.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Научная значимость исследования определяется широким спектром полученных данных в контексте лимфоидных опухолей у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Первоочередное значение имеют результаты генетического анализа. Так анализ последовательностей амплифицированной ДНК у пациентов с множественными мутациями в гене *STAT3* и серийное исследование перестроек генов *TCR* продемонстрировали клональную гетерогенность Т-БГЛ лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями. Эти новаторские наблюдения проливают свет на эволюцию опухолевого клона при БГЛ лейкозе и могут иметь важное значение для разработки новых терапевтических подходов, направленных на подавление клональной эволюции и предотвращение рецидивов заболевания. Проанализированные в диссертационном исследовании новые данные позволяют более полно представить концептуальный подход к диагностике, а значит и лечению лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями.

С практической точки зрения диссертационная работа обогащает клиническую деятельность в вопросах дифференциальной диагностики синдромов на стыке гематологии и ревматологии. В частности, разработанный алгоритм дифференциального диагноза синдрома Фелти с Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом должен помочь врачам ревматологам повысить качество оказываемой медицинской помощи. Следует также отметить вклад диссертационной работы в повышение клинической настороженности ревматологов, гематологов и онкологов приводящей к увеличению доли случаев с ранней диагностикой лимфоидных опухолей у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Городецкого В.Р. является завершенным научным трудом, выполнена в классическом стиле и изложена на 241 странице машинописного текста. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 35 рисунками. Библиография включает 403 источника.

Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В обзоре литературы автором подробно освещены аспекты, касающиеся ассоциации между ревматическими заболеваниями и лимфоидными опухолями, как в целом, так и при

ряде определенных нозологий (ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, системная красная волчанка). Отдельный раздел посвящен лейкозу из больших гранулированных лимфоцитов в контексте ревматических заболеваний.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автор подробно представил широкий спектр методов исследований, использованных в диссертационной работе (в том числе, цитогенетических и молекулярно-генетических). Отражены также методы статистической обработки полученных результатов.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, автором подробно и наглядно описаны данные, полученные в ходе выполнения работы. Четко и структурно отражены два основных раздела исследования: характеристика ревматических заболеваний у пациентов с лимфоидными опухолями и характеристика лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями.

В главе «Обсуждение полученных результатов» соискатель обобщает и анализирует полученные данные, сопоставляя их с данными литературы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликованы 46 печатных работ, из которых 15 оригинальных научных статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и 17 оригинальных научных статей в ведущих зарубежных журналах, индексируемых в базе данных MEDLINE, а также 9 научных тезисов (пять из них в зарубежной печати). Основные результаты диссертационной работы также использованы в написании 5 глав в российские и западные руководства по гематологии и ревматологии/аутоиммунным заболеваниям, что подчеркивает экспертный уровень автора и признание его вклада в развитие данных медицинских дисциплин.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 38 страницах текста, дополненного рисунками и таблицами. В автореферате в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Вопросы:

1. Среди пациентов, включенных в исследование, у 18 был выявлен хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. У части этих пациентов лейкоз выявляли до того, как было диагностировано ревматологическое заболевание. По Вашему мнению, может ли у таких пациентов наличие лейкоза быть фактором, вносящим вклад в патогенез ревматического заболевания?

2. С учетом Вашего опыта, насколько сложен дифференциальный диагноз между Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов с гепатоспленической Т-клеточной лимфомой?

Заданные вопросы позволяют более широко раскрыть тему исследования и не сказываются на его общей положительной оценке.

Заключение

Диссертационная работа Городецкого Вадима Романовича «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.27. Ревматология является законченным научно-квалификационным трудом, имеющим существенное значение для гематологии и ревматологии, в котором решена актуальная проблема по оценке спектра, клиническим характеристикам и патобиологическим чертам лимфоидных опухолей при ревматических заболеваниях, что можно квалифицировать как крупное научное достижение в развитии гематологии и ревматологии.

Таким образом, диссертационная работа Городецкого Вадима Романовича на тему: «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях» полностью соответствует критериям, изложенным в пунктах 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Городецкий Вадим Романович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.27. Ревматология.

Заместитель главного врача стационара по онкологии,
профессор кафедры гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Саржевский В.О.

«01» июля 2025 г.

Подпись Саржевского Владислава Олеговича заверяю:

Заместитель генерального директора по научной и
образовательной деятельности ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
к.м.н.



Пулин А.А.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

докторе медицинских наук, профессоре Саржевском Владиславе Олеговиче по диссертации «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях», представленной Городецким Вадимом Романовичем в диссертационный совет 21.1.025.01 на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.27. Ревматология.

Фамилия, имя, отчество	Саржевский Владислав Олегович
Ученая степень, ученое звание, членство в академии	Доктор медицинских наук, профессор
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	3.1.28. (14.01.21) Гематология и переливание крови
Наименование организации места работы	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Структурное подразделение и должность	Заместитель главного врача стационара по онкологии
Адрес места работы	105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Телефон	+7 (910) 436-00-40
e-mail	vladislavsarzhovsky@yandex.ru

Основные публикации по профилю оппонируемой диссертации за последние 5 лет

<p>1. Химиоиммунотерапия первой линии молодых пациентов с распространенной стадией фолликулярной лимфомы. Зюзина С.А., Самойлова А.А., Саржевский В.О., Мочкин Н.Е., Рукавицын А.А., Шорохов Н.С., Мамедова А.А., Банникова А.Е., Богатырев В.С., Мельниченко В.Я. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2025. Т. 11. № 1. С. 83-95.</p>
<p>2. CD20-позитивные В-лимфоциты в реактивном микроокружении опухоли как независимый иммуногистохимический фактор прогноза при нодулярном склерозе классической лимфомы Ходжкина. Минаев М.С., Перфилова Е.А., Дьяконов Д.А., Росин В.А., Минаева Н.В., Ванеева Е.В., Чагорова Т.В., Парамонов И.В., Саржевский В.О., Коновалов Д.М. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2024. Т. 17. № 2. С. 166-172.</p>
<p>3. Комбинация NIVO-DHAP с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования (CLINICALTRIALS.GOV, NCT04091490).</p>

Саржевский В.О., Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Демина Е.А., Спорник А.А., Самойлова А.А., Богатырев В.С., Рукавицын А.А., Смирнова Е.Г., Шорохов Н.С., Банникова А.Е., Мельниченко В.Я., Михайлова Н.Б., Борзенкова Е.С., Стельмах Л.В., Залялов Ю.Р., Семенова А.А., Тумян Г.С., Данилова М.А., Конова О.А., Фалалеева Н.А., Терехова А.Ю., Вернюк М.А., Червонцева А.М., Хайруллина Л.С., Маслов А.А., Лысенко И.Б., Алексеева Ю.А., Павлюченко Е.С., Мирсаитов А.А., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Волченков С.А., Моталкина М.С., Зюзгин И.С.

Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2024. Т. 17. № 1. С. 1-10.

4. Имплант-ассоциированная анапластическая Т-клеточная лимфома. актуальное состояние проблемы, собственный клинический опыт.

Рукавицын А.А., Ковригина А.М., Самойлова А.А., Богатырёв В.В., Смирнова Е.Г., Мочкин Н.Е., Мамедова А.А., Алексеев С.А., **Саржевский В.О.**, Мельниченко В.Я. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2023. Т. 9. № 1. С. 82-93.

5. Первичная профилактика нейтропении эмпэгфилграстимом у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина, получавших интенсивную химиотерапию первой линии по модифицированной программе 6 циклов EACODD-14 в рамках протокола "ЛХ-РОССИЯ-1".

Спорник А.А., Васильев Н.С., Самойлова А.А., Мамедова А.А., Богатырев В.С., Смирнова Е.Г., Банникова А.А., Рукавицын А.А., Шорохов Н.С., Мочкин Н.Е., **Саржевский В.О.**, Демина Е.А., Мельниченко В.Я.

Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2023. Т. 16. № 4. С. 370-379.

6. Оценка безопасности проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток после терапии PD-1-ингибиторами при рецидивах и резистентном течении классической лимфомы Ходжкина.

Мочкин Н.Е., **Саржевский В.О.**, Протопопова Ю.В., Демина Е.А., Мельниченко В.Я., Богатырев В.С., Самойлова А.А., Мамедова А.А., Рукавицын А.А., Банникова А.А., Смирнова Е.Г., Шорохов Н.С.

Вопросы онкологии. 2022. Т. 68. № 3S. С. 148-149.

7. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ "НМХЦ им. Н.И. ПИРОГОВА" Минздрава России).

Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е., Спорник А.А., Мамедова А.А., Смирнова Е.Г., Банникова А.Е., Самойлова А.А., Богатырев В.С., Мельниченко В.Я.

Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021. Т. 14. № 1. С. 53-62.

8. Феномен псевдопрогрессирования при иммунотерапии злокачественных новообразований: все ли так однозначно?

Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Панышина И.В., Мочкин Н.Е., Богатырев В.С., Боршевецкая М.М., Смирнова Е.Г., Банникова А.Е., Самойлова А.А., Мамедова А.А.К., Рукавицын А.А., Васильев С.С., Бронов О.Ю.

Современная онкология. 2021. Т. 23. № 3. С. 496-500.

9. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра.

Мочкин Н.Е., **Саржевский В.О.**, Дубинина Ю.Н., Смирнова Е.Г., Федоренко Д.А., Банникова А.Е., Колесникова Д.С., Богатырев В.С., Самойлова А.А., Фаддеев Н.М., Мельниченко В.Я. Современная онкология. 2020. Т. 22. № 2. С. 126-132.

10. Безопасность и эффективность схемы ВЕЕАС в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерных формах лимфом
Саржевский В.О., Самойлова А.А., Мельниченко В.Я., Дубинина Ю.Н., Мочкин Н.Е., Колесникова Д.С., Федоренко Д.А., Смирнова Е.Г., Банникова А.Е., Богатырев В.С.
Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2020. Т. 13. № 2. С. 185-192.

Официальный оппонент:

Заместитель главного врача стационара по онкологии,
профессор кафедры гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

 Саржевский В.О.

Подпись Саржевского Владислава Олеговича заверяю:

Заместитель генерального директора
по научной и образовательной деятельности
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
к.м.н.



Пулин А.А.

«19» мая 2025 г.