

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



« 20 февраля » 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России о значимости диссертационной работы Мингалимова Марата Альбертовича на тему: «Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – «Гематология и переливание крови».

Актуальность темы выполненной работы

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающимся вариантом агрессивных неходжкинских лимфом. ДВКЛ рассматривается как курабельное заболевание, но доля пациентов, которых удастся излечить по данным различных авторов колеблется возле отметки 50%. «Золотым стандартом» для лечения пациентов с впервые выявленной ДВКЛ по-прежнему остаётся схема R-CHOP. В рутинной клинической практике эта схема, как правило, используется для терапии всех

больных вне зависимости от стадии заболевания, гистологического подтипа опухоли (GCB и non-GCB) и стратификации по наиболее часто используемому прогностическому индексу - IPI. Противоопухолевая эффективность схемы R-CHOP, позволяющей излечить не более половины всей когорты пациентов с ДВКЛ, уже не одно десятилетие заставляет специалистов в области онкогематологии искать с одной стороны более эффективные лечебные программы, с другой – надежные факторы прогноза, которые позволяли бы использовать различные терапевтические стратегии у больных с разным прогнозом. Следует отметить, что эта актуальная задача до сих пор не решена.

Основываясь на принципе «доза-эффект», следует предполагать усиление противоопухолевого эффекта при интенсификации лечения. Накопленные к настоящему времени данные подтверждают этот тезис. Но нужно учитывать растущую токсичность при интенсификации терапии особенно у пациентов старше 60 лет и/или с коморбидностью. Распределение увеличенных доз химиопрепаратов по времени введения может позволить добиться желаемого противоопухолевого эффекта без критического увеличения токсичности. Такой фракционированный подход к терапии ДВКЛ может быть вполне оправданным.

В этой связи представленная диссертационная работа Мингалимова Марата Альбертовича по изучению эффективности и токсичности модифицированной интенсифицированной программы R-split-dose-EPSCN±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой является крайне актуальной и востребованной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мингалимова Марата Альбертовича «Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-

ЕРОСН±НДМТХ у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой» выполнена в полном соответствии с планом основных работ Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором диссертационной работы впервые в России было проведено исследование по оценке эффективности и токсичности фракционированного подхода к интенсивной терапии. Впервые проводилось сравнение результатов терапии исследуемого модифицированного протокола со стандартной схемой R-СНОР.

При выполнении диссертационной работы было показано, что модифицированный протокол R-split-dose-ЕРОСН±НДМТХ хорошо переносился у пациентов старшей возрастной группы. Продемонстрировано, что терапия R-split-dose-ЕРОСН±НДМТХ статистически значимо улучшает непосредственные результаты и однолетнюю выживаемость без прогрессирования по сравнению с программой R-СНОР.

Выводы работы обоснованы и корректны. Их новизна не вызывает сомнений. Достоверность выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточно большим объемом выборки и количеством проведенных исследований. Автором применены современные методы исследований, результаты обработаны с использованием статистических методик, применяемых в медицинских исследованиях.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа проведена на достаточном материале, позволившем разработать модифицированную интенсифицированную программу иммунохимиотерапии ДВКЛ с фракционированным введением этопозида, доксорубицина и винкристина – программа R-SD-ЕРОСН±НДМТХ.

Доказанные возможности фракционированного подхода к терапии агрессивных лимфом вносят весомый вклад в теоретические основы онкогематологии и могут являться базисом для дальнейших исследований.

Практическая значимость работы заключается в новых возможностях терапии пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в реальной клинической практике за счет использования модифицированной интенсифицированной программы R-SD-EPOCH±HDMTX.

Таким образом, полученные результаты имеют большое научное и практическое значение и будут способствовать совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с ДВКЛ.

Внедрение и рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты исследования Мингалимова Марата Альбертовича были внедрены в клиническую практику отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» для терапии больных с впервые установленным диагнозом ДВКЛ. Основные научные положения работы внедрены в учебный процесс кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы исследования могут быть использованы в образовательном процессе кафедр высших медицинских учебных заведений при обучении по специальностям «Гематология и переливание крови» и «Онкология, лучевая терапия», а также по программам послевузовского и дополнительного профессионального образования (в лекционном процессе, при проведении практических занятий, при подготовке учебно-методических материалов).

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ, полностью отражающих результаты исследования, в том числе 3

статьи в изданиях, рекомендованном Перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Результаты исследования получены Мингалимовым Маратом Альбертовичем самостоятельно: проведен анализ и систематизация большого массива анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Отмечено участие автора в стационарном ведении пациентов, включенных в диссертационное исследование. На этапе анализа и обобщения полученных результатов автором также была лично проведена вся статистическая обработка материалов исследования. Диссертантом самостоятельно сформулированы выводы и оформлена рукопись диссертации. Все публикации по теме диссертационной работы подготовлены при непосредственном участии автора. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в личном участии на всех этапах исследования.

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле и состоит из введения и четырёх глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования» и «Обсуждение результатов»), а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Список используемой литературы включает в себя 116 работ, из них 6 отечественных и 110 зарубежных авторов. По структуре диссертационная работа соответствует требованиям написания диссертаций, содержит 88 машинописных страниц, 9 таблиц и 6 рисунков.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе нет. Найденные в тексте автореферата и диссертации грамматические и синтаксические ошибки в целом не снижают общей научной и практической ценности работы.

Заключение

Таким образом, работа Мингалимова Марата Альбертовича на тему: «Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой», выполненная под руководством доктора медицинских наук Барях Елены Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по повышению эффективности лечения пациентов с впервые выявленной ДВКЛ.

Основные научные положения и практические рекомендации диссертационного исследования четко аргументированы, обоснованы и достоверны. Несомненна значимость полученных выводов и положений, выносимых на защиту.

Представленная диссертационная работа Мингалимова Марата Альбертовича, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 26.01.2023 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертационная работа может быть представлена к публичной защите по специальности 3.1.28 – «Гематология и переливание крови», а ее автор, Мингалимов Марат Альбертович, достоин присуждения степени кандидата медицинских наук.

Настоящий отзыв о научно-практической значимости диссертации Мингалимова Марата Альбертовича подготовлен заместителем главного врача стационара по онкологии, профессором кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктором медицинских наук Саржевским Владиславом Олеговичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол №84 от 19 февраля 2025 года.

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
(3.1.28. Гематология и переливание крови)



В.О. Саржевский

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

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



А.А. Пулин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Мингалимова Марата Альбертовича на тему: «Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-EPOSH±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой» по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови, представленной к защите в диссертационном совете 21.1.025.01 (Д 208.050.02) на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное название организации	ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Местонахождение	105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Телефон/факс	+7 (499) 463-65-30
Адрес электронной почты	info@pirogov-center.ru
Веб-сайт	https://www.pirogov-center.ru/
Ведомственная принадлежность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Фамилия Имя Отчество, должность, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Карпов Олег Эдуардович, генеральный директор ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, академик РАН, доктор медицинских наук профессор
Фамилия Имя Отчество лица утвердившего отзыв ведущей организацией, должность, ученая степень	Пулин Андрей Алексеевич, заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности, кандидат медицинских наук
Фамилия Имя Отчество должность, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организацией	Саржевский Владислав Олегович, 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

**Список основных научных публикаций работников ведущей организации
по теме диссертационного исследования**

1. Саржевский В.О. 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)/ Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Дёмина Е.А., Мельниченко В.Я. и др.// Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т.17, №1. – С. 1-10
2. Мельниченко В.Я. Имплант-ассоциированная анапластическая Т-клеточная лимфома. Актуальное состояние проблемы, собственный клинический опыт. / Рукавицын А.А., Ковригина А.М., Самойлова А.А., Богатырёв В.В. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. - 2023. - Т.9, №1. - С.82-93.
3. Мамедова А.А. Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты). / Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дёмина Е.А., Мельниченко В.Я. и др. // Онкогематология. - 2022. - Т.17, №3. - С.40-47.
4. Саржевский В.О. Прогностическое значение общего метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза (TLG) при классической лимфоме Ходжкина с использованием автоматического метода выделения патологических очагов. / Метелкина М.В., Мухортова О.В., Асланиди И.П., и др. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2022. - Т.12, №4. - С. 106-117. www.rejr.ru | REJR. 2022; 12 (4):106-117.
5. Ионова Т.И. Эффективность брентуксимаба ведотина при рецидивах/рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина и качество жизни пациентов: результаты многоцентрового наблюдательного проспективного исследования в условиях реальной клинической практики. / Амдиев А.А., Андриевских М.И., Барях Е.А., Мельниченко В.Я., и др. // Клиническая онкогематология. - 2022. - №15(1). - С.42-53.
6. Саржевский, В.О. Феномен псевдопрогрессирования при иммунотерапии злокачественных новообразований: все ли так однозначно? / В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, Паньшина И.В. [и др.] // Современная онкология. - 2021. - Т.23, №3. - С.496-500.
7. Демина Е.А. 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). / Мочкин Н.Е., Спорник А.А., Мамедова А.А. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2021. - Т.14, №1. - С.53-62.

8. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина (издание второе дополненное). - М.: изд-во ООО «Рекламное агенство Ре Медиа», 2021. - 96 с.

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

10. Саржевский В.О. Использование ингибиторов контрольных точек при классической лимфоме Ходжкина в период пандемии COVID-19 (опыт Пироговского центра). / Демина Е.А., Мочкин Н.Е., Спорник А.А., Мамедова А.А. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2020. - Т.13, № 3. - С.307-315.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

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



А.А. Пулин

«19» февраля 2025 г.

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Телефон: +7 (499) 463-65-30, e-mail: info@pirogov-center.ru