

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

« 08 » 06 20 24 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания научно-практической конференции кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Диссертация «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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Мингалимов Марат Альбертович, 1997 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2020 году по специальности «Педиатрия».

В 2023 году прикреплен к кафедре гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1919/Аэ выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2022 года работает в должности врача-гематолога отделения гематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

С 2023 года работает в должности ассистента кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по настоящее время.

### **Научный руководитель:**

Барях Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «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», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационное исследование является законченной научно-исследовательской работой, имеющей теоретическое и прикладное значение для онкогематологической практики. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Дизайн исследования выбран в соответствии с решаемыми задачами диссертации и представляет собой клиническое двухэтапное исследование.

Идея исследования основана на анализе эффективности и безопасности фракционированного подхода к интенсивной терапии впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ). Было проведено сравнение авторских данных с данными ранее проведенных и опубликованных исследований.

В диссертационной работе применялся весь пул диагностических мероприятий для пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Полученные результаты проанализированы с применением достаточного

статистического анализа, необходимого для получения представлений, отображенных в выводах и практических рекомендациях.

Таким образом, данная диссертационная работа решает одну из главных научно-практических задач в онкогематологии: оптимизация первой линии терапии ДВКЛ.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Исследование Мингалимова Марата Альбертовича посвящено одной из актуальных проблем онкогематологии.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома - гетерогенная группа лимфатических опухолей, которая характеризуется разным прогнозом и ответом на терапию. На сегодняшний день схема R-CHOP остается терапевтическим стандартом у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Однако, в 50-60% случаев развивается рецидив либо рефрактерность к проводимой терапии и в дальнейшем ремиссии ДВКЛ удается достигнуть только у 10-15% пациентов. Столь драматическое течение заболевания подчеркивает высокую актуальность в смене парадигмы к стратегии терапии ДВКЛ, особенно в первой линии.

Известно, что одной из возможных стратегий улучшение показателей эффективности лечения служит интенсификация терапии, однако учитывая высокую медиану возраста верификации диагноза и, следовательно, ожидаемую коморбидность, активное применение данной стратегии нецелесообразно в виду ее высокой токсичности. При этом фракционированный подход к интенсивной терапии позволит сохранить первичную интенсификацию при низкой токсичности.

Таким образом, актуальность проведенного диссертационного исследования не вызывает сомнения, поскольку любые новые знания о подходах к лечению впервые диагностированной ДВКЛ на этапе индукции будут принципиально значимыми для клинической практики.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Автором проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной научной литературы, выбрана тема работы, определены ее цели. Автор участвовал в постановке и решении задач исследования, в выборе объекта и предмета исследования, в планировании научной работы, в поиске, сборе данных пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ (анамнестических, лабораторно-инструментальных, иммуноморфологических и молекулярно-генетических данных), анализе и интерпретации полученных данных на основании локального гематологического регистра путем применения статистических методов. Автором написан текст диссертации, оформлены основные публикации по выполненной работе.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Полученные результаты исследования достоверны, поскольку базируются на достаточно большом клиническом материале (156 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в рамках ретроспективного анализа; 42 пациента с впервые диагностированной ДВКЛ в рамках исследования по типу «случай-контроль»). Согласно дизайну исследования, в установленные сроки проведены курсы иммунохимиотерапии.

Через 1 год после завершения терапии на основании подготовленной печатной формы были оценены исходы пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, летальность и ее причины. На основании сформированной базы данных был проведен статистический анализ с применением адекватных методов статистической обработки. Использованные методы статистической обработки соответствовали цели и задачам проведенного исследования.

Для построения кривых выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости использовался метод Каплана-Майера. При расчете

общей выживаемости продолжительность жизни определяли, как время от даты инициации терапии до дня летальности по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета выживаемости без прогрессирования продолжительность жизни пациентов определяли, как время от даты инициации терапии до прогрессирования, развития рецидива или летального исхода по любой причине. Сравнение выживаемости групп выполняли с помощью log-rank теста. Рассчитывали 95% доверительный интервал и отношение рисков. Данные статистических гипотез проводили на уровне значимости  $p < 0,05$ .

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В выполненном диссертационном исследовании на собственном материале оценены непосредственная эффективность, ранние результаты и токсичность модифицированной интенсифицированной программы R-SD-EPOCH±HDMTX у пациентов с впервые установленной ДВКЛ. Сопоставлены результаты противоопухолевой терапии оригинального протокола R-SD-EPOCH±HDMTX и стандартной опции R-CHOP у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. До настоящего времени в отечественной литературе не было опубликовано аналогичных работ.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

ДВКЛ является наиболее распространенным потенциально курабельным иммуноморфологическим вариантом среди В-клеточных неходжкинских лимфом. Средний возраст пациентов, у которых диагностируют ДВКЛ, неуклонно растет, однако несмотря на успехи в изучении данной категории лимфом схема R-CHOP по-прежнему остается стандартом терапии ДВКЛ. Протокол терапии R-CHOP демонстрирует неудовлетворительные результаты, высокий риск развития рецидива и рефрактерного течения ДВКЛ. Одним из способов улучшения результатов терапии является интенсификация лечения. Однако, учитывая дебют заболевания в старшей возрастной группе, ожидаемую коморбидность этой

категории пациентов, применение интенсифицированной терапии нецелесообразно. Поэтому единственным вариантом сохранения первичной интенсификации и минимизации токсичности служит фракционированный подход к интенсивной терапии. Полученные данные будут способствовать усовершенствованию индукционной терапии впервые диагностированной ДВКЛ.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Основные положения проведенного в рамках диссертации исследования служат развитию научных основ, методологии в онкогематологической практике. Представленная научная работа дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам, касающимся первой линии терапии ДВКЛ, а также вносит вклад в развитие нового направления для последующих исследований.

Ценность полученных соискателем результатов подтверждается тем, что в работе определен новый подход к противоопухолевому лечению впервые диагностированной ДВКЛ.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования, практические рекомендации, созданные по материалам диссертации, используются в клинической практике гематологической службы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы». Акт о внедрении № 428 – У от 29.04.2024 г.

Результаты исследования 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). Акт о внедрении № 426 – Л от 29.04.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «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» (исполнитель – Мингалимов Марат Альбертович). Выписка из протокола № 02-24 заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) от 29.01.2024 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови согласно пунктам №4 и №6.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 3 научных 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.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / ВАК при Минобрнауки России:

1. Мингалимов М.А. Лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы в условиях ГКБ №52 Департамента здравоохранения Москвы: ретроспективное клиническое исследование, отражающее опыт одного центра, на основе анализа данных из собственного локального регистра / Мингалимов М.А., Барях Е.А., Поляков Ю.Ю. [и др.] // **Клиническая онкогематология.** – 2024. – Т. 17. – №1. – С. 11-17. [Scopus]

2. Мингалимов М.А. Оптимизация терапии у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой: эффективность и безопасность программы R-SD-EPOCH±HDMTX в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического

исследования (предварительные результаты) / Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. [и др.] // **Клиническая онкогематология.** – 2024. – Т. 17. – №2. – С. 173-179. [Scopus]

3. Мингалимов М.А. Синоназальная диффузная В-крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы /

Мингалимов М.А., Барях Е.А., Кочнева О.Л. [и др.] // **Онкогематология.** – 2024. – Т. 19. – №2. – С. 75-82. [Scopus]

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. III научно-практическая конференция «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» (2-3 февраля 2024 года, г. Москва).

### **Заключение**

По своей актуальности, объему и уровню исследования, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Мингалимова Марата Альбертовича «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» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Заключение принято на заседании научно-практической конференции кафедры гематологии Института клинической медицины имени

Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 8 чел.

Результаты голосования: «за» – 8 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 9 от 27 мая 2024 г.

### **Председательствующий на заседании**

Кандидат медицинских наук,  
заведующий кафедрой гематологии  
Института клинической медицины  
имени Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



Е.Н. Мисюрина

Подпись Мисюриной Елены Николаевны заверяю:  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук,  
профессор



О.Н. Воскресенская