

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заместителя директора по инновационной деятельности, заведующего отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России Матвеева Всеволода Борисовича на диссертационную работу Алимова Артемия Андреевича «Нефротоксичность комбинированных режимов лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.13. Урология и андрология.

### Актуальность темы.

Почечноклеточный рак (ПКР) встречается у 2,3% населения мира по данным международного агентства по изучению рака. Согласно данным ВОЗ, он занимает 14-е место по заболеваемости и 16-е по смертности в мире. Каждый третий пациент с ПКР умирает от данного злокачественного новообразования (ЗНО).

Подходы к лекарственной терапии ПКР претерпели значительные изменения за последние 20 лет. Таргетные и иммунные препараты стали активно внедряться в клиническую практику онколога после значимых научных открытий в области молекулярной генетики и иммунологии. И моноклональные антитела, применяемые в лечении рака почки, обладают несколько иным профилем токсичности, нежели классическая цитостатическая химиотерапия при солидных опухолях и гемобластозах. Неоднократно принимались попытки изучить влияние различных факторов на прогноз при выборе тактики лечения пациентов с генерализованным ПКР. На основе результатов этих клинических исследований были предложены модели прогноза с делением пациентов на 3 группы риска в зависимости от суммы факторов: MSKCC (2002), французская модель (2002), CCF (2007), IKGWG (2011), IMDC (2013) и так далее. Как правило, все модели

рекомендовали анализ времени с момента постановки диагноза до генерализации опухолевого процесса, оценка уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, кальция сыворотки, учет количества метастазов, органов метастазирования и оценка общего соматического статуса по шкале Карновского или ECOG. Существенным недостатком всех этих моделей является то, что все они были разработаны в эру мультикиназных ингибиторов и ни одна из них не предполагала оценку фильтрационной функции почки. Особенностью данного исследования является изучение нефротоксичности двух наиболее часто используемых комбинированных схем первой линии системной лекарственной терапии распространенного ПКР среди пациентов с единственной почкой. Ранее в мире проводились исследования по изучению эффективности и переносимости данных схем терапии у представленной группы пациентов, однако отдельного изучения нефротоксичности и сравнения этих двух лекарственных комбинаций у данной категории пациентов до сих пор не проводилось. Функционирование единственной почки безусловно является жизненно важным для ПКР.

Таким образом, данное диссертационное исследование является актуальным и своевременным, а также подчёркивает персонализированный подход к подбору системной лекарственной терапии у пациентов с распространенными стадиями ПКР и единственной почкой.

#### **Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы и аргументированы хорошим статистическим арсеналом. Выводы и практические рекомендации диссертации вытекают из содержания работы, сформулированы кратко и точно. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, имеют несомненное практическое и научное значение и могут служить руководством для отделений

онкоурологии, противоопухолевого лекарственного лечения, урологии и нефрологии, кроме того, они внедрены в клиническую практику.

Выводы и логичны и полностью обоснованы полученными результатами.

Практические рекомендации дает ответы на важные клинические вопросы.

### **Новизна исследования и полученных результатов диссертации**

В этой диссертационной работе автором впервые оценена выраженность нефротоксичности при первой линии комбинированной иммунотерапии лечения (ипилимумаб + ниволумаб) и иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой.

А также впервые определены факторы риска развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим почечноклеточным раком, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию.

**Цель и задачи исследования.** Цель сформулирована четко и емко, из цели закономерно вытекают 4 основные задачи исследования.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Алимова А. А. изложена на 117 страницах машинописного текста, и состоит из введения, 4 глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов») и «Заключение», выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 24 таблицами. Список литературы включает 72 источника из зарубежной литературы и 14 отечественных источников. Во введении автор представляет актуальность проблемы, четко обосновывает цель и задачи диссертационной работы. Также в этом разделе приводятся научная новизна работы, практическая значимость, положения, выносимые на защиту и личный вклад автора в реализацию результатов работы.

*Глава 1 «Обзор литературы»* хорошо структурирована и вводит в курс основных исследований по теме диссертации. В главе представлено достаточное количество работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных данной проблеме, а именно: библиографический аппарат включает 86 источников, из них 14 российских, 72 зарубежных. Количество ссылок за последние 5 лет (с 2020 года включительно) составляет 41,8% (36 источников). Анализ использованной литературы подтверждает актуальность темы диссертационной работы.

*В главе 2 «Материалы и методы»* В исследование было включено 100 пациентов с почечноклеточным раком III-IV стадий. Глава изложена на 8 страницах и включает четыре подраздела. В данной главе подробно описаны клинические характеристики и лабораторные данные, используемые при оценке фильтрационной функции единственной почки на фоне двух наиболее распространенных режимов лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака. В главе приведены современные методы статистической обработки данных.

*Глава 3 «Результаты»* основана на достаточном количестве пациентов с почечноклеточным раком III и IV стадий. Результаты исследования научно обоснованы. Установлено, что факторами нефротоксичности при лекарственной терапии метастатического почечноклеточного пациентов с единственной почкой являются: мужской пол, возраст старше 60 лет, исходно наличие хронической болезни почек 3–4 стадии и высокие показатели креатинина/мочевины с низкой скоростью клубочковой фильтрации до начала лечения. Также установлено, что у пациентов с IV стадией рака почки до циторедуктивной нефрэктомии в 80,3% случаев имеется ХБП с преобладанием 2 и 3А стадии. На момент начала лекарственной терапии у пациентов с III-IV стадиями рака почки после односторонней нефрэктомии ХБП диагностирована у подавляющего большинства пациентов с преобладанием 3 и 4 стадий. Острое почечное повреждение и нефротоксичность (согласно предложенным критериям) у

пациентов с единственной почкой развиваются чаще на фоне терапии ипилимумабом и ниволумабом, чем на фоне терапии пембролизумабом и акситинибом. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

*В главе «Обсуждение»* автор предоставил тщательный анализ результатов настоящего исследования с их сравнением и сопоставлением с данными отечественных и зарубежных работ и таким образом, благодаря этому формируется завершенность научной мысли.

**4 вывода** логически вытекают из поставленных цели и задачам исследования, подводя итог диссертации. В конце работы имеются четкие практические рекомендации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации не имею.

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

Автором в работе показана значимость исследования в получении дополнительных фундаментальных данных об изменении фильтрационной функции почки на фоне современных комбинированных режимов противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов метастатическим ПКР с единственной почкой, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомия по поводу основного заболевания. Практическая значимость исследования заключается в оценке риска развития нефротоксичности у пациентов метастатическим ПКР с единственной почкой с учетом скорости клубочковой фильтрации при выборе варианта комбинированного режима системной лекарственной терапии. Выявлено, что иммунотаргетная терапия (пембролизумаб + акситиниб) является безопасной для всех групп прогноза у пациентов метастатическим ПКР с единственной почкой. Выявлены факторы риска развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов с ПКР и единственной почкой.

#### **Сведения о полноте публикаций**

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства образования и

науки РФ, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus.

**Соответствие содержания диссертации указанной на титульном листе  
специальности работы**

Диссертационная работа соответствует п. 5 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов» и п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) и п. 1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (новообразования)» паспорта специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки).

**Соответствие содержания автореферата основным положениям  
диссертации**

Автореферат соответствует основным положениям диссертации обеспечивает возможность получения представления о диссертационной работе, кратко доносит ее суть и результаты. Замечаний по оформлению и содержанию автореферата диссертационной работы не имею.

**Заключение**

Таким образом, диссертационное исследование Алимова Артемия Андреевича «Нефротоксичность комбинированных режимов лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака пациентов с единственной почкой» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача для развития онкологии - выявлены факторы развития нефротоксичности на фоне современных режимов лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака, повышающие точность прогноза заболевания у пациентов с раком почки IV стадии. По актуальности, объему проведенного исследования и научной новизне и полученным автором результатам, работа

полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС -1 от 22.01.2024 г., а её автор Алимов Артемий Андреевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

*Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных*

**Официальный оппонент:**

Заместитель директора по инновационной деятельности,  
заведующий отделением онкоурологии,  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, доктор медицинских наук  
(14.00.14. Онкология, 14.00.40. Урология),  
профессор, академик РАН

В.Б. Матвеев

09.04.2026

Подпись профессора, академика РАН Матвеева В. Б. «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



И.Ю. Кубасова

115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское ш., д. 23  
тел.: +7 (499) 324-24-24, E-mail: info@ronc.ru