

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Ярового Сергея Константиновича 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), составляет 2,3% всех онкологических заболеваний в мире, согласно данным Международного агентства по изучению рака. По данным Всемирной организации здравоохранения ПКР занимает 14-е место по заболеваемости и 16-е по уровню смертности. Следует отметить, что примерно каждый третий пациент с диагностированным ПКР в конечном итоге погибает от этого злокачественного новообразования.

За последние два десятилетия значительно трансформировались подходы к медикаментозному лечению ПКР. Благодаря прорывным научным открытиям в области молекулярной генетики и иммунологии, таргетные и иммунотерапевтические препараты получили широкое применение в клинической онкологии. В отличие от традиционной цитостатической химиотерапии, которая используется при солидных опухолях и гемобластозах, моноклональные антитела, применяемые для лечения рака почки, имеют иной профиль токсичности.

Были предприняты многократные попытки выявить факторы, влияющие на прогноз у пациентов с генерализованным ПКР и определяющие выбор стратегии лечения. На основании проведенных клинических исследований были разработаны прогностические модели,

классифицирующие пациентов на три группы риска согласно сумме определенных показателей. Среди них можно выделить модели MSKCC (2002), французскую модель (2002), CCF (2007), IКCWG (2011), IMDC (2013) и другие. В целом, все эти модели рекомендовали учитывать такие параметры, как время от постановки диагноза до распространения опухоли, уровни гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, кальция в сыворотке крови, количество и локализацию метастазов, а также общий статус пациента по шкалам Карновского или ECOG. Основным ограничением всех этих моделей является их разработка до широкого внедрения мультикиназных ингибиторов, и ни одна из них не предусматривала оценку функции почек.

Особенностью данного исследования является фокусировка на нефротоксичности двух наиболее популярных комбинированных схем первой линии системной терапии распространенного ПКР у пациентов с единственной почкой. Предшествующие мировые исследования изучали эффективность и переносимость этих схем у данной категории пациентов, однако отдельный анализ нефротоксичности и прямое сравнение этих двух комбинаций медикаментов ранее не проводились. У пациентов с раком почки наличие единственной функционирующей почки, безусловно, имеет критическое значение.

Таким образом, данное диссертационное исследование является актуальным и своевременным, подчеркивая важность персонализированного подхода к выбору системной медикаментозной терапии у пациентов с распространенными формами ПКР и единственной почкой.

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

Основные научные положения, полученные в ходе исследования, а также практические предложения, сформулированные по итогам диссертационной работы, подкреплены солидным комплексом статистических данных и

доказательств. Результаты и рекомендации, представленные в диссертации, логически следуют из общего содержания исследования и изложены лаконично и емко.

Научные концепции и прикладные рекомендации, разработанные в рамках диссертации, обладают несомненной ценностью как для научной сферы, так и для практического применения. Они могут служить ориентиром для таких медицинских подразделений, как отделения онкоурологии, химиотерапии, урологии и нефрологии, и уже успешно интегрированы в повседневную клиническую практику.

Выводы исследования являются последовательными и полностью подтверждаются эмпирическими данными. Практические рекомендации эффективно решают актуальные клинические задачи.

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

В рамках данного диссертационного исследования впервые проведена оценка степени нефротоксичности, связанной с применением комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб в сочетании с ниволумабом) и иммунотаргетной терапии (пембролизумаб в комбинации с акситинибом) в качестве первой линии лечения метастатического почечноклеточного рака у пациентов, имеющих только одну почку.

Кроме того, в данном исследовании впервые идентифицированы факторы, повышающие риск развития нефротоксичности при использовании комбинированных схем лекарственной терапии у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, которым ранее была выполнена односторонняя нефрэктомия.

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

## Структура и содержание диссертации

Работа А. А. Алимова, представленная на 117 страницах машинописного текста, включает в себя введение, 4 главы и заключение: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов» и «Заключение». Завершается она выводами, практическими рекомендациями и библиографическим списком. Исследование подкреплено 35 иллюстрациями и 24 таблицами. Библиография состоит из 72 наименований зарубежных источников и 14 отечественных. Во введении автор освещает актуальность исследуемой проблемы, четко формулирует цели и задачи диссертации. Этот раздел также содержит информацию о научной новизне, практической значимости, положениях, выносимых на защиту, и личном вкладе исследователя в достижение полученных результатов.

*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 (данная проблема мало изучена в РФ) и 72 зарубежных. Количество ссылок за последние 5 лет составляет 41,8% (36 источников). Представленный обзор литературы целиком и полностью подтверждает своевременность и актуальность избранной темы для диссертационного исследования.

*В главе 2 «Материалы и методы»* В исследование было включено 100 пациентов с почечноклеточным раком III-IV стадий. Материал главы, объемом в 8 страниц, разделен на четыре структурные части. 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. Кроме того, в главе представлены актуальные подходы к статистическому анализу полученной информации.

*Глава 3 «Результаты»* основана на большом количестве пациентов с почечноклеточным раком III и IV стадии, демонстрирует научно обоснованные результаты. Определены ключевые предикторы нефротоксичности при медикаментозном лечении метастатического рака почки у пациентов с одной функционирующей почкой. К ним относятся: мужской пол, возраст старше 60 лет, наличие хронической болезни почек (ХБП) 3-4 стадии до начала терапии, а также повышенный уровень креатинина и мочевины при сниженной скорости клубочковой фильтрации.

Анализ показал, что перед циторедуктивной нефрэктомией у пациентов с IV стадией рака почки ХБП присутствует в 80,3% случаев, преимущественно 2 и 3А стадии. На момент старта медикаментозной терапии у пациентов с III-IV стадиями рака почки, перенесших одностороннюю нефрэктомию, ХБП диагностирована у большинства, с преобладанием 3 и 4 стадии.

Выявлено, что у пациентов с единственной почкой острое почечное повреждение и нефротоксичность (по заданным критериям) чаще возникают при использовании ипилимумаба и ниволумаба по сравнению с комбинацией пембролизумаба и акситиниба. Статистическая проверка подтвердила надежность полученных данных.

*В главе «Обсуждение»* автор представил глубокое исследование, в котором подробно проанализированы итоги настоящей работы. Этот анализ проведен путем сопоставления и сравнения полученных данных с результатами других отечественных и международных исследований. Благодаря такой комплексной работе, научная мысль приобретает целостность и завершенность.

**4 вывода** исследования последовательно вытекают из поставленных цели и задач, резюмируя проделанную работу. В завершение представлен ряд конкретных рекомендаций для практического применения. Серьезных возражений по существу или оформлению диссертации не обнаружено.

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

В исследовании продемонстрирована важность получения новых фундаментальных данных о динамике фильтрационной функции почки у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР) и единственной почкой (после односторонней нефрэктомии) на фоне применения современных комбинированных схем противоопухолевой терапии. Практическая ценность работы состоит в разработке методики оценки риска нефротоксичности при подборе комбинированной системной терапии — с учётом показателя скорости клубочковой фильтрации. Результаты показали, что сочетание пембролизумаба с акситинибом (иммунотаргетная терапия) безопасно для пациентов с метастатическим ПКР и единственной почкой вне зависимости от группы прогноза. Кроме того, выявлены факторы, повышающие риск развития нефротоксичности при использовании комбинированных режимов лекарственной терапии у данной категории больных.

### **Сведения о полноте публикаций**

В рамках диссертационного исследования опубликовано 4 научные работы в рецензируемых журналах, включённых в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ. Из них 3 статьи индексируются в международной базе 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, диссертационная работа Алимова Артемия Андреевича на тему «Нефротоксичность комбинированных режимов лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой» представляет собой завершённое самостоятельное научно-квалификационное исследование. В работе решена значимая для онкологической практики задача: идентифицированы факторы риска развития нефротоксичности при применении современных схем лекарственной терапии метастатического почечно-клеточного рака. Выявленные факторы позволяют повысить точность прогнозирования течения 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:**

главный научный сотрудник отдела онкоурологии  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология;  
14.01.23. Урология), профессор

*Яровой С.К.*  
Яровой С.К.

*10.04.2026*

Подпись д.м.н., профессора Ярового Сергея Константиновича «заверяю»:

Ученый секретарь

НИИ Урологии и интервенционной радиологии  
имени Н. А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России, к.м.н.



*Никушина А.А.*  
Никушина А.А.

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения российской федерации  
105425, г. Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51 стр. 4, тел. +7 (499) 110-40-67, call@niiuro.ru