

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)

«УТВЕРЖДАЮ»

генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России  
д.м.н., профессор, академик РАН  
Савченко В.Г.  
\_\_\_\_\_ 2020 г.



**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научной и практической ценности диссертации Сковрцовой Наталии Валерьевны «Коморбидность и персонафицированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни; 14.01.21 – гематология и переливание крови

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими  
отраслями науки и практической деятельности**

Множественная миелома (ММ) – это неизлечимая злокачественная опухоль из плазматических клеток, которой страдают преимущественно пожилые люди. Средний возраст больных ММ на момент постановки диагноза составляет 70 лет, причем у трети больных заболевание диагностируется в возрасте  $\geq 75$  лет.

Достигнутые в последние 15-20 лет значительные успехи в терапии ММ, связанные с внедрением в клиническую практику новых лекарственных агентов (ингибиторов внутриклеточных протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов, моноклональных антител), доступностью трансплантационных технологий, привели к увеличению общей выживаемости пациентов с данным заболеванием. Тем не менее, улучшение показателей выживаемости достигается в основном за счет лиц молодого и среднего возраста, тогда как среди пациентов старших возрастных групп такая положительная динамика практически отсутствует. Дальнейшее увеличение общей выживаемости у этой группы больных ограничено наличием сопутствующей патологии (коморбидности), которая часто встречается у пациентов с ММ, в связи с ее возрастным составом и увеличением частоты встречаемости коморбидности с возрастом в общей популяции. Известно, что наличие

сопутствующих заболеваний отягощает течение ММ, препятствует проведению эффективной химиотерапии, увеличивает риск её осложнений, а также повышает риск ранней летальности и смертности независимо от других факторов, обуславливая неудовлетворительные результаты лечения.

Одним из путей снижения риска осложнений ХТ и улучшения исходов лечения пациентов с ММ является персонифицированный выбор оптимального, учитывающего коморбидность и молекулярно-биологические параметры опухоли, режима терапии с целью минимизации ее токсичности, улучшения выживаемости и качества жизни больных. Непременным условием реализации концепции персонализации терапии является стратифицированный подход, основанный на оценке степени безопасности планируемого лечения и прогнозировании его потенциальных осложнений перед началом терапии, что позволяет принять решение о её целесообразности и варианте. Актуальным направлением при разработке прогностических моделей риска развития осложнений ХТ является системный подход с учетом целого ряда валидизированных маркеров.

Используемые в настоящее время стратификационные системы, применяемые для прогнозирования выживаемости и выбора терапевтической тактики у пациентов с ММ (международная система стадирования (ISS и rISS), классификация Durie-Salmon, mSMART), не включают сопутствующие заболевания для оценки групп риска. Между тем, в работах последних лет показано, что оценка коморбидности улучшает возможности известных прогностических шкал в распределении пациентов с ММ на терапевтические группы и позволяет выбрать наиболее оптимальные режимы терапии с целью минимизации побочных эффектов и увеличения ее эффективности и безопасности. Кроме того, появление в последнее десятилетие новых лекарственных препаратов привело к нивелированию значения отдельных факторов, входящих в данные прогностические системы, которые были разработаны еще во времена применения традиционной ХТ, в связи с чем их значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является чрезвычайно актуальным.

На сегодняшний день наиболее оптимальными инструментами взвешенной оценки сопутствующей патологии являются индексы коморбидности. Однако, несмотря на большое разнообразие данных шкал, используемых в клинических исследованиях (CIRS, CIRS-G, HCT-CI, KFI, CGA, CCI, SI), большинство из них трудоёмки и избыточны, что затрудняет их применение в условиях реальной клинической практики. В свою очередь, специфичные для ММ индексы MCI, R-MCI, GA IMWG, валидированы на основе зарубежных одноцентровых клинических исследований, с исключением наиболее

ослабленных пациентов, что обуславливает актуальность дальнейшей оценки их достоверности, информативности и воспроизводимости.

Данные, представленные выше, отражают актуальность и практическую значимость диссертационной работы Скворцовой Наталии Валерьевны, посвященной созданию инструмента персонифицированной стратификации пациентов с ММ на группы риска, включающего коморбидность и молекулярно-биологические параметры опухоли, позволяющего предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях реальной клинической практики.

Диссертация выполнена в соответствии с планом учебно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Тема диссертации утверждена Ученым Советом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые в реальной клинической практике в проспективном исследовании автором детально изучена частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста. Полученные результаты позволили определить нозологическую структуру сопутствующей патологии больных ММ, характеризующуюся высоким уровнем коморбидности заболеваний терапевтического профиля и выявить различия в структуре коморбидной патологии, а также увеличение частоты сочетанного течения нескольких сопутствующих заболеваний в пределах одной (транснозологическая коморбидность) или разных систем (транссистемная коморбидность) с увеличением возраста больных. Доказана негативная роль коморбидности в уменьшении выживаемости пациентов с ММ. Определены наиболее важные предикторы снижения общей выживаемости и развития нежелательных явлений химиотерапии среди сопутствующих заболеваний терапевтического профиля, а именно: нарушения ритма и проводимости (персистирующая и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), АВ-блокады), хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной

недостаточностью, абдоминальное ожирение  $\geq 2$  степени ( $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), ХОБЛ со средней ( $50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$ ) и тяжелой ( $30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$ ) степенью тяжести бронхиальной обструкции, хроническая болезнь почек (ХБП)  $\geq 4$  стадии ( $\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,72 м}^2$ ), а также хроническая сердечная недостаточность  $\geq \text{II}$  стадии ФКП (по ОССН), что позволило обосновать необходимость оценки коморбидности в реальной клинической практике у всех пациентов с ММ вне зависимости от возраста с целью их стратификации в терапевтические группы.

Одним из важных аспектов представленной работы является выполненный автором впервые, в проспективном исследовании на когорте пациентов из реальной клинической практики, которая обычно старше и более соматически уязвима, чем типичная когорта больных клинических исследований, сравнительный анализ информативности наиболее известных в настоящее время индексов коморбидности (гериатрическая версия кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G), индекса коморбидности M. Charlson (CCI) и индекса коморбидности множественной миеломы (MCI)), позволивший более объективно доказать наибольшее значение в прогнозировании общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, эффективности и переносимости химиотерапии у пациентов с ММ индекса коморбидности множественной миеломы (MCI). Установлено, что у пациентов, отнесенных к группе высокого риска MCI, вне зависимости от возраста, регистрируется меньшая частота и глубина ответа на терапию первой линии, большая частота развития гематологических и негематологических нежелательных явлений  $\geq 3$  степени и отмены терапии, большая частота госпитализаций и смертности, не связанной с прогрессированием множественной миеломы, а также меньшая общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования по сравнению с пациентами, отнесенными к группе стандартного риска MCI.

Впервые в результате комплексного анализа биомаркеров протеома плазмы крови (отдельных цитокинов и ростовых факторов, сывороточных свободных легких цепей и их соотношения) автором определены новые информативные прогностические маркеры неблагоприятного исхода множественной миеломы: высокая концентрация сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов ( $\text{СЛЦ-k} \geq 702 \text{ мг/л}$ ,  $\text{СЛЦ-}\lambda \geq 493,2 \text{ мг/л}$ , а также их соотношение  $\text{k}/\lambda \text{ СЛЦ} < 0,04$  или  $> 65$ ), провоспалительных цитокинов ( $\text{IL-6} \geq 19,6 \text{ пг/мл}$  и  $\text{IL-18} \geq 512,5 \text{ пг/мл}$ ) и ростового фактора  $\text{VEGF} \geq 452 \text{ пг/мл}$ , и на их основе модифицирован индекс коморбидности множественной миеломы (MCI) для оценки риска неблагоприятного исхода и осложнений химиотерапии у больных ММ на этапе первичной диагностики заболевания в зависимости от соматического статуса пациента и молекулярно-биологических характеристик болезни. Доказано, что стратификация



пациентов в группы риска, согласно предлагаемой шкале (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-MCI), позволяет наиболее оптимально выбрать персонифицированные терапевтические подходы для пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход. Подтверждено, что эффективность предлагаемой шкалы (М-MCI) превосходит наиболее информативный и доступный при ММ индекс коморбидности множественной миеломы (MCI).

### **Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и клинической практики**

Теоретическая значимость результатов проведенного Н.В. Скворцовой исследования заключается в научном обосновании роли коморбидности в уменьшении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и эффективности терапии первой линии, а также увеличении частоты осложнений химиотерапии, госпитализаций и летальности не связанной с прогрессированием опухолевого процесса у больных множественной миеломой. Проведенный в работе анализ биомаркеров воспаления (отдельных цитокинов и ростовых факторов) позволил подтвердить общность механизмов взаимоотношения сопутствующей патологии и опухолевого процесса, заключающихся в развитии системной воспалительной реакции и усилении цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительного спектра при коморбидном течении ММ.

Практическое значение проведенного исследования заключается в том, что сравнительный анализ информативности известных индексов коморбидности (гериатрическая версия кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G), индекса коморбидности M. Charlson (CCI) и индекса коморбидности множественной миеломы (MCI)) позволил определить преимущество использования индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) для количественной (взвешенной) оценки сопутствующей патологии, а также предсказания исхода и осложнений лечения у пациентов с ММ, что позволит обоснованно применять его для оптимальной стратификации больных в терапевтические группы с целью улучшения его результатов и повышения качества жизни больных. У пациентов с множественной миеломой высокой группы риска, согласно индекса MCI (2-3 балла), оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз используемых лекарственных препаратов во избежание излишней токсичности. Пациентам группы стандартного риска по MCI (0-1 балл) показана стандартная терапия полными дозами по программам, соответствующим возрастной группе.

Конкретизация предикторов снижения общей выживаемости и увеличения осложнений ХТ среди сопутствующих заболеваний (персистирующая и пароксизмальная

форма фибрилляции предсердий (ФП), АВ-блокады), хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью, абдоминальное ожирение  $\geq 2$  степени ( $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), ХОБЛ со средней ( $50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$ ) и тяжелой ( $30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$ ) степенью тяжести бронхиальной обструкции, хроническая болезнь почек (ХБП)  $\geq 4$  стадии ( $\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,72 м}^2$ ), а также хроническая сердечная недостаточность  $\geq \text{IIa}$  стадии ФКП (по ОССН)) позволит индивидуализировать подход к пациенту, осуществить своевременную коррекцию значимых факторов риска и оптимизировать диагностические подходы и тактику сопроводительной терапии больных ММ на этапе подготовки и проведения ХТ.

Доказанная прогностическая значимость новых биомаркеров, выявленных среди белков протеома плазмы крови ( $\text{СЛЦ-k} \geq 702 \text{ мг/л}$ ,  $\text{СЛЦ-}\lambda \geq 493,2 \text{ мг/л}$ , соотношение  $\text{k}/\lambda$   $\text{СЛЦ} < 0,04$  или  $> 65$ ,  $\text{IL-6} (\geq 19,6 \text{ пг/мл})$ ,  $\text{IL-18} (\geq \text{выше } 512,5 \text{ пг/мл})$ ,  $\text{VEGF} (\geq 452 \text{ пг/мл})$ , свидетельствует о возможности их использования в качестве самостоятельных независимых факторов для распределения пациентов с ММ в группы благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Предложенная и апробированная автором многофакторная шкала (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы – М-MCI), оценивающая риск неблагоприятного исхода и осложнений терапии больных ММ в зависимости от соматического статуса пациента и молекулярно-биологических характеристик болезни и разработанная с соблюдением принципов персонализированной медицины, путем модификации известного индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) с помощью добавления дополнительной переменной – биомаркера, отражающего молекулярно-биологические свойства опухоли (соотношения  $\text{k}/\lambda$   $\text{СЛЦ} < 0,04$  или  $> 65$ ), позволит более точно прогнозировать риск неблагоприятного исхода и осложнений терапии на этапе первичной диагностики опухолевого процесса по сравнению с индексом MCI, проста и доступна для применения в реальной клинической практике и может быть использована для стратификации больных ММ в терапевтические группы для персонификации терапии и увеличения ее безопасности.

Выдвинутые автором принципиальные положения и выводы, сделанные на основе полученных результатов, обоснованы и могут быть применены в отделениях гематологии на всей территории Российской Федерации, а также в учебном процессе при подготовке студентов медицинских университетов, врачей – гематологов на этапе постдипломного образования. Результаты исследования уже внедрены в практическую работу гематологического отделения и гематологического кабинета Городского гематологического центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская

клиническая больница № 2» г. Новосибирска и гематологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Материалы диссертации внедрены в образовательные программы повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности гематология федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, учебные программы постдипломного образования по специальности «Гематология», используются в учебном процессе со студентами на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

#### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна**

Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиции доказательной медицины. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки (369 пациентов) и использованием комплекса современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующим объемом представленной выборки пациентов и использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, а также применением современных методов статистической обработки и анализа данных.

Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования, достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, проведено полноценное обсуждение. Выводы диссертации

закономерно вытекают из 6 основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научно-практическое значение, логично вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

### **Оценка содержания диссертации и достоверность результатов исследования**

Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 317 страницах печатного текста и состоит из введения, 6 глав (обзора литературы, главы «дизайн исследования, характеристика больных, методы исследования», четырех глав, посвященных результатам собственных исследований), обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и 3 приложений. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 27 рисунков и 27 таблиц, отличается ясностью и логичностью изложения, хорошим литературным языком. Библиографический указатель включает 201 источник, из них 42 отечественных и 159 зарубежных публикаций.

Во введении автором сформулирована цель и задачи исследования, показана актуальность выбранной темы и степень ее разработанности, выделены научная новизна, методология и методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту, данные об апробации и внедрении результатов исследования.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который полно отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Обзор литературы соответствует теме диссертации и позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентируется в изучаемой проблеме, демонстрирует умение анализировать материал и делать логические выводы, что позволяет ему акцентировать внимание на научно-практических вопросах, требующих дальнейшего изучения. Автором проведен тщательный целостный анализ отечественных и зарубежных представлений о частоте встречаемости, структуре и прогностической значимости коморбидности в отношении общей выживаемости, эффективности и безопасности терапии у пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. Дана подробная характеристика информативности и прогностической значимости основных инструментов оценки коморбидности (индексов коморбидности) у пациентов с множественной миеломой. К несомненным достоинствам следует отнести хороший литературный стиль с привлечением публикаций последних лет, что свидетельствует о достаточной эрудиции автора.

Во второй главе представлена подробная характеристика групп обследованных больных, дано детальное описание всех применяемых лабораторно-инструментальных

методов обследования, использованных для достижения поставленной цели. Приведены детали дизайна исследования, критерии, использованные для отбора пациентов, тщательно описаны шкалы оценки коморбидности, методы специального молекулярно-биологического исследования и статистического анализа полученного материала.

Главы 3-6 посвящены анализу результатов собственных исследований. Данный раздел наглядно и полно представляет полученные Н.В. Скворцовой данные, их статистический и сравнительный анализ.

В третьей главе автором проведено тщательное изучение частоты и структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от возраста с использованием индексов коморбидности CIRS-G, M. Charlson (CCI) и индекса коморбидности множественной миеломы (MCI). Изучено прогностическое значение и определены наиболее информативные предикторы снижения общей выживаемости больных ММ среди отдельных сопутствующих заболеваний терапевтического профиля. Проведен сравнительный анализ информативности и прогностической значимости используемых индексов коморбидности (CIRS-G, CCI и MCI) в отношении предсказания общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, эффективности и переносимости ХТ первой линии у больных ММ. Подробно проанализирована частота и структура развивающихся нежелательных явлений, а также частота и глубина достигаемого ответа на ХТ первой линии в зависимости от групп риска исследуемых индексов коморбидности. Полученные результаты показали высокую, увеличивающуюся с возрастом частоту встречаемости коморбидности терапевтического профиля, а также трансонологической и трансистемной коморбидности у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в реальной клинической практике по сравнению с клиническими исследованиями. Автором выявлено различие в структуре сопутствующих заболеваний в зависимости от возраста больных. Доказано достоверное негативное влияние коморбидности на уменьшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также снижение эффективности и переносимости противоопухолевой терапии больных множественной миеломой. Выявлены наиболее важные предикторы снижения общей выживаемости больных ММ среди сопутствующих заболеваний терапевтического профиля (нарушения ритма и проводимости, ХСН, ХОБЛ, ХБП, хронический идиопатический панкреатит, абдоминальное ожирение) и известных факторов неблагоприятного прогноза (соматический статус по шкале Карновского, стадии по ISS, группа риска индекса MCI и CCI, высокая концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов и  $\beta$ 2-микроглобулина, активность ЛДГ). Показано, что возраст оказывает менее значимое влияние на исход больных ММ, по сравнению с отдельными

сопутствующими заболеваниями и биомаркерами, отражающими молекулярно-биологические параметры опухоли, что указывает на возможность, при отсутствии сопутствующих заболеваний и других факторов, достоверно влияющих на прогноз, использовать у пожилых пациентов стандартной группы риска курсы ХТ без редукции дозы и кратности введения препаратов.

Важным моментом является проведенный автором сравнительный анализ часто используемых индексов коморбидности, в котором была доказана наибольшая информативность и прогностическое значение в предсказании общей выживаемости, а также эффективности и переносимости химиотерапии у пациентов с множественной миеломой для индекса коморбидности множественной миеломы (MCI). Автором достаточно четко обоснована возможность его применения в реальной клинической практике для оптимальной стратификации больных в терапевтические группы и индивидуализации терапии.

В четвертой и пятой главе представлены результаты изучения роли биомаркеров протеома плазмы крови (отдельных цитокинов и ростовых факторов: IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-8, IL-6, IL-18, IL-2, IFN $\gamma$ , IL-1RA, IL-10, VEGF, GM-CSF, а также свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ-k и СЛЦ- $\lambda$ ) в прогнозировании исхода у больных множественной миеломой. В результате проведенного комплексного анализа изучаемых биомаркеров автором определены новые информативные прогностические маркеры неблагоприятного исхода множественной миеломы: высокая концентрация сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ-k  $\geq 702$  мг/л, СЛЦ- $\lambda \geq 493,2$  мг/л, а также их соотношение k/ $\lambda$  СЛЦ  $< 0,04$  или  $> 65$ ), провоспалительных цитокинов (IL-6  $\geq 19,6$  пг/мл и IL-18  $\geq 512,5$  пг/мл) и ростового фактора VEGF  $\geq 452$  пг/мл и доказана возможности их использования в качестве самостоятельных независимых факторов для распределения пациентов с ММ в группы благоприятного и неблагоприятного прогноза, а также в качестве потенциальных дополнительных переменных, увеличивающих прогностическое значение известных индексов коморбидности для выбора персонифицированной терапии.

В шестой главе на основании полученных в исследовании данных о прогностической роли коморбидности и биомаркеров протеома плазмы крови для пациентов с ММ, закономерным результатом стало создание с помощью пошагового регрессионного анализа Кокса и ROC – анализа модели многофакторной шкалы (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы – M-MCI), оценивающей риск неблагоприятного исхода и осложнений терапии больных ММ в зависимости от соматического статуса пациента и молекулярно-биологических характеристик болезни, которая была разработана с соблюдением принципов



персонализированной медицины, путем модификации известного индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ) с помощью добавления дополнительной переменной – биомаркера, отражающего молекулярно-биологические свойства опухоли (соотношения  $\kappa/\lambda$  СЛЦ  $< 0,04$  или  $> 65$ ). Использование данной шкалы позволит более точно прогнозировать риск неблагоприятного исхода и осложнений терапии на этапе первичной диагностики опухолевого процесса по сравнению с индексом МСИ. Кроме того, она проста и доступна для применения в реальной клинической практике и может быть использована для стратификации больных ММ в терапевтические группы для персонификации терапии и увеличения ее безопасности.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором анализируются изложенные результаты исследования, дается их обоснование, проводится корректное сопоставление собственных результатов с имеющимися сведениями в отечественной и зарубежной литературе. Обсуждение проведено на достаточно высоком уровне.

Раздел «Заключение» изложен поэтапно, четко и логично. С учетом полученных результатов предлагается эффективная и доступная в реальной клинической практике прогностическая шкала (М-МСИ) для распределения пациентов с множественной миеломой в терапевтические группы в зависимости от соматического статуса и молекулярно-биологических характеристик болезни с целью персонификации терапии и увеличения ее безопасности.

Шесть выводов отражают основные результаты работы, соответствуют целям и задачам, органично вытекают из материалов диссертации.

Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ, хорошо иллюстрирована, выполнена на современном методическом уровне, написана литературным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

Результаты исследования опубликованы в 33 печатных изданиях, в том числе, 14-ти научных журналах и изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, из них 7 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). В публикациях в полной мере отражены основные результаты диссертационного исследования.

Основные положения диссертации доложены на конференциях различного уровня - городских, межрегиональных, всероссийских, в том числе с международным участием, международных.

Основные разделы работы, выводы и результаты достаточно полно представлены в автореферате, который соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний по его содержанию нет.

Вопросов и принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку диссертации, нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

1. Принимали ли участие в исследовании пациенты с ММ, прошедшие в качестве этапа терапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых кроветворных клеток? Проводился ли у этих пациентов анализ влияния коморбидности на результаты и переносимость ауто-ТСКК, а также общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования?

2. С чем, по мнению автора, может быть связана показанная в работе высокая прогностическая значимость соотношения  $k/\lambda$  СЛЦ?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают положительной оценки рецензируемой работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Скворцовой Наталии Валерьевны «Коморбидность и персонифицированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.04 — внутренние болезни; 14.01.21 — гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной проблемы — создание системы прогнозирования неблагоприятного исхода и осложнений ХТ множественной миеломы с использованием многофакторной математической модели, включающей клинические, функциональные, биохимические и молекулярные-биологические маркеры для персонификации терапии.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Скворцовой Наталии Валерьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства

Российской Федерации от 21.04.2016г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.04 — внутренние болезни; 14.01.21 — гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден на научной конференции сотрудников отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России № 1 от « 22 » 10 2020 г.

Руководитель управления по научной и образовательной работе,  
Зав. отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов,  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,  
доктор медицинский наук, профессор  
« 22 » 10 2020 г.

Л.П. Менделеева

Подпись д.м.н., профессора Л.П. Менделеевой «заверяю»  
Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России  
кандидат медицинских наук



Джулакян Унан Левонович

#### Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д.4., Тел: +7 (495) 612-42-52, E-mail: director@blood.ru, сайт: www.blood.ru