

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Давыдкина Игоря Леонидовича на диссертацию Скворцовой Наталии
Валерьевны на тему «Коморбидность и персонифицированная терапия
множественной миеломы в реальной клинической практике», представленную
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям
14.01.04 – внутренние болезни; 14.01.21 – гематология и переливание крови**

Актуальность темы исследования

Проблема коморбидных состояний в клинике внутренних болезней является чрезвычайно актуальной и до сих пор далека от разрешения, особенно в вопросах персонифицированной терапевтической и профилактической тактики для пациента, с целью минимизации токсичности его лечения и достижения баланса между увеличением продолжительности жизни и сохранением ее качества.

Известно, что коморбидность независимо, или в совокупности с хорошо известными факторами риска, обуславливает сложность диагностики основного заболевания, приводит к полипрагмазии и снижению приверженности к лечению, препятствует проведению адекватной терапии, увеличивая риск её осложнений на фоне лекарственных взаимодействий, или ухудшая течение сопутствующих патологических процессов, а также повышает вероятность ранней летальности и смертности, ухудшая прогноз больного.

Статистически значимая связь количества и тяжести сопутствующих заболеваний с показателями выживаемости была ранее показана в ряде исследований, изучающих пациентов с различными онкологическими процессами (рак мочевого пузыря, легких, головы и шеи, ободочной и прямой кишки, молочной и предстательной железы), а также у больных с хроническими заболеваниями (артрит, сахарный диабет, АГ, ожирение, ХОБЛ, бронхиальная астма и другие) [Chen Y. K. et al., 2016].

Однако, в онкогематологии влияние сопутствующей патологии на клинические исходы и выживаемость пациентов с гемобластозами до конца не изучены. Имеются лишь единичные исследования, касающиеся изучения прогностической роли

коморбидности и её влияния на результаты терапии и развитие осложнений ХТ. Так, Е.А. Никитин в своей работе, посвященной дифференцированной терапии хронического лимфолейкоза показал, что коморбидный статус имеет большое значение при выборе терапевтической тактики данного заболевания. Эти результаты легли в основу Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний и определили цели терапии пациентов с ХЛЛ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии.

При множественной миеломе данные о частоте встречаемости коморбидности и ее влиянии на результаты терапии и прогноз в доступной литературе немногочисленны, противоречивы и получены в большинстве случаев на основании зарубежных ретроспективных клинических исследований с исключением наиболее ослабленных пациентов, что снижает возможность применения их результатов к общей популяции больных ММ, которая обычно старше и соматически более уязвима, чем типичная когорта пациентов клинических исследований [Engelhardt M. et al., 2016; 2017].

Установлено, что сопутствующие заболевания в целом являются независимыми предикторами смертности от всех причин. В единичных работах показана роль коморбидности в уменьшении ОВ, снижении эффективности и увеличении токсичности ХТ у пациентов с ММ [Chen Y. K. et al., 2016; Gregersen H. et al., 2017; Zhong Y. P. et al., 2017; Романова Е. В., 2015; Юрова Е. В., 2017; Михайлов Е. С., 2019]. Вместе с тем, остаются малоосвещенными вопросы о равноценности влияния отдельных сопутствующих заболеваний на ОВ больных, эффективность и частоту осложнений ХТ. Не определено, какой из существующих индексов коморбидности является наиболее оптимальным и информативным для взвешенной оценки сопутствующей патологии у больных ММ. До настоящего времени не разработана универсальная прогностическая система стратификации пациентов с ММ в различные терапевтические группы в зависимости от наличия коморбидности для повышения эффективности и безопасности их лечения.

В Российской популяции частота встречаемости и прогностическая

значимость коморбидности у пациентов с ММ в проспективных исследованиях и в условиях реальной клинической практики не изучалась. Между тем, в отличие от клинических исследований, которые проводятся в искусственных, жестко контролируемых условиях, исследования в реальной клинической практике позволяют более объективно оценить частоту встречаемости и структуру коморбидности, ее влияние на общую выживаемость, эффективность и безопасность стандартных методов лечения, а также, что немаловажно, выявить неудовлетворенные медицинские потребности пациентов.

Выше изложенное обуславливает актуальность диссертационного исследования Скворцовой Наталии Валерьевны, которое посвящено созданию инструмента персонифицированной стратификации больных ММ на группы риска с включением коморбидности и биомаркеров, отражающих молекулярно-биологические параметры опухоли, что позволяет предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях реальной клинической практики с целью увеличения ее эффективности и безопасности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель и задачи научно-исследовательской работы сформулированы четко, логично, последовательно, являются актуальными и соответствующими стратегии современной медицины, направленной на персонифицированную диагностику и индивидуализированную риск адаптированную терапию.

Задачи, поставленные автором при проведении исследования, вытекают из представленной цели и соответствуют названию темы диссертационной работы. На защиту соискателем вынесено 6 положений, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы.

Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации вытекают из полученных результатов и выводов.

Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об

обоснованности научных положений, выносимых на защиту, которые соответствуют полученным результатам.

Достоверность исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Рецензируемая диссертационная работа Скворцовой Н.В. основана на принципах доказательной медицины: объем анализируемой группы (369 больных с впервые диагностированной множественной миеломой) достаточен для обоснования выводов, а использованные автором современные методы исследования позволяют говорить о достоверности сформулированных в работе научных положений, выводов и рекомендаций. Идеи научной работы базируются на анализе материалов собственных исследований, проведенных в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Содержание данной научной работы в полной мере соответствует поставленным цели и задачам, научным положениям, вынесенным на защиту. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и тщательно проанализирован самим автором. Статистический анализ полученных данных адекватен задачам и дизайну исследования, проведен корректно с использованием набора современных инструментов математического анализа (ROC-анализ, однофакторный и многофакторный анализ Кокса) и программного обеспечения. Все это делает достоверными полученные результаты, на основании которых были сделаны выводы по проведенной работе и сформулированы практические рекомендации.

По итогам диссертации опубликованы 33 научные работы, в том числе 14 статей в научных журналах и изданиях перечня ВАК, из них 7 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Основные результаты исследования широко представлены в форме постерных и устных докладов на международных, всероссийских, межрегиональных, а также

городских научно-практических конференциях (Амстердам, Нидерланды, 2019, Стокгольм, Швеция, 2013, 2018, Милан, Италия, 2014, Москва 2014, 2016, 2018, Киров, 2015, Сочи, 2015, Новосибирск, 2013, 2014, 2016, 2018).

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

Представленная диссертационная работа характеризуется новизной, которая, главным образом, заключается в следующем.

На основании проведенного комплексного исследования диссертантом выявлена высокая, увеличивающаяся с возрастом частота встречаемости коморбидности терапевтического профиля, а также транснозологической и транссистемной коморбидности у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в реальной клинической практике, по сравнению с клиническими исследованиями, проведенными в США и странах Европы. Эти данные говорят об актуальности проблемы для Российской популяции больных ММ и необходимости оценки коморбидности у всех пациентов с ММ вне зависимости от их возраста при выборе методов диагностики и протокола лечения.

Автором продемонстрирована гетерогенность структуры сопутствующих заболеваний в различных возрастных группах больных ММ с преобладанием патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, скелетно-мышечной, репродуктивной, эндокринной, гепатобилиарной, мочевыделительной и респираторной систем.

Безусловной заслугой автора являются результаты, полученные методом многофакторного регрессионного анализа, которые доказывают самостоятельную роль коморбидности в уменьшении выживаемости пациентов с ММ и определяют 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 ≥ 2 степени, хроническая обструктивная болезнь легких со средней и тяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции, хроническая болезнь почек ≥ 4 стадии, а также хроническая сердечная недостаточность $\geq$ IIa стадии ФК II (согласно классификации общества специалистов по сердечной недостаточности), 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 и формирования алгоритмов сопроводительной терапии.

Особо следует отметить, что автором впервые в России в проспективном исследовании на когорте пациентов из реальной клинической практики, на основании результатов сравнительного анализа информативности и прогностической значимости наиболее часто используемых индексов коморбидности (гериатрическая версия кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G), индекса коморбидности M. Charlson (CCI) и индекса коморбидности множественной миеломы (MCI)) доказано наибольшее значение в прогнозировании общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, эффективности и переносимости химиотерапии у пациентов с ММ индекса коморбидности множественной миеломы (MCI), что позволяет рекомендовать его для применения в условиях практического здравоохранения с целью распределения пациентов с ММ в терапевтические группы для оптимизации исходов лечения.

Очевидной новизной обладают результаты проведенного автором комплексного анализа биомаркеров протеома плазмы крови - отдельных цитокинов и ростовых факторов, сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда и их соотношения, которые продемонстрировали значимость новых информативных и доступных прогностических маркеров неблагоприятного исхода множественной миеломы, а именно: высокой концентрации сывороточных

свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда, а также изменённого соотношения сывороточных свободных легких цепей каппа/лямбда, провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-18) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Соискателем также были установлены пороговые значения изучаемых биомаркеров, определяющие неблагоприятный исход ММ, что позволило рекомендовать их в качестве независимых прогностических факторов, а также дополнительных переменных для усиления предсказательного значения известных прогностических шкал.

На основе полученных в исследовании результатов, диссертантом впервые модифицирован индекс коморбидности множественной миеломы (МСИ) с помощью добавления дополнительной переменной – биомаркера, отражающего молекулярно-биологические свойства опухоли (соотношения сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда $< 0,04$ или > 65) для индивидуальной 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.

Результатами сравнительного исследования доказано преимущество предлагаемой новой шкалы (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСИ) перед известным в настоящее время индексом коморбидности множественной миеломы (МСИ) для прогнозирования неблагоприятного исхода и индивидуализации терапевтических подходов у пациентов с ММ в условиях реальной клинической практики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Скворцовой Н.В. имеют несомненную практическую значимость, так как обосновывают широкое использование индексов коморбидности, а именно индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ) и модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-МСИ) для объективной взвешенной оценки сопутствующей патологии и персонифицированного распределения пациентов с ММ в группы с разной

интенсивностью терапевтических подходов для оптимизации исходов лечения и снижения риска его осложнений, что будет способствовать увеличению продолжительности жизни больных и улучшению ее качества.

Достигнутая в ходе исследования конкретизация предикторов снижения общей выживаемости и увеличения осложнений ХТ среди сопутствующих заболеваний терапевтического профиля (персистирующая и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), АВ-блокады), хронический идиопатический панкреатит часто рецидивирующая болевая форма с экзокринной недостаточностью, абдоминальное ожирение ≥ 2 степени, хроническая обструктивная болезнь легких со средней и тяжелой степенью тяжести бронхиальной обструкции, хроническая болезнь почек ≥ 4 стадии, а также хроническая сердечная недостаточность $\geq$ IIa стадии ФК II позволит индивидуализировать подход к пациенту, осуществить эффективную и своевременную коррекцию значимых факторов риска декомпенсации данных состояний и оптимизировать тактику сопроводительной терапии больных ММ на этапе подготовки и проведения ХТ.

Установленные пороговые значения отдельных биомаркеров, а именно: сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда, соотношения сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда, провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-18, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), позволяют использовать их в качестве новых, доступных и эффективных маркеров для прогнозирования исхода у пациентов с ММ.

Предложенная и апробированная автором на достаточной когорте пациентов новая, эффективная многофакторная аддитивная 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) добавлением дополнительной переменной – биомаркера,

отражающего молекулярно-биологические свойства опухоли (соотношения свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда $< 0,04$ 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 распределения больных ММ в терапевтические группы с целью индивидуализации лечения и увеличения его безопасности.

Полученные в диссертационной работе данные могут быть использованы для ведения пациентов с множественной миеломой и внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений различного уровня, занимающихся лечением онкогематологических больных.

Результаты проведенного исследования уже внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе гематологического отделения и гематологического кабинета Городского гематологического центра ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», гематологического отделения Новосибирской областной клинической больницы, кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России при подготовке врачей-гематологов, терапевтов, онкологов, а также врачей других терапевтических специальностей.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании результатов проведенного исследования автор предлагает всем пациентам с ММ, независимо от возраста, на этапе первичной диагностики опухолевого процесса оценивать сопутствующие заболевания с помощью стандартизированного индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) или модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы (М-MCI) с целью их распределения в терапевтические группы для персонификации лечения и увеличения его безопасности, а также прогнозирования риска неблагоприятного исхода и осложнений химиотерапии. У пациентов, отнесенных к группе высокого риска (М-MCI ≥ 3 балла или MCI 2–3 балла), автором рекомендуется снижение

интенсивности терапии или редукция доз, используемых в курсах ХТ препаратов, во избежание излишней токсичности. У пациентов, отнесенных к группе стандартного риска ($M-MCI < 3$ баллов или $MCI = 0-1$ балл) должна проводиться стандартная терапия ММ по программам, соответствующим возрастной группе.

В качестве самостоятельных, современных, воспроизводимых факторов неблагоприятного исхода ММ, автор предлагает исследовать значение биомаркеров протеома плазмы крови: сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда, соотношения сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда, провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) для индивидуальной стратификации риска прогрессирования заболевания с целью определения терапевтической тактики.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Сковрцовой Н.В. выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, область диссертации затрагивает оптимизацию прогноза и лечения множественной миеломы. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни, а именно: пункту 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения обострений заболеваний внутренних органов», а также паспорту специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, а именно: пункту 5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии».

Оценка содержания диссертации

Диссертация Сковрцовой Н.В. изложена на 317 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике исследуемой группы и методам исследований,

четырёх глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы с привлечением публикаций последних лет и 3 приложений, иллюстрирована 27 таблицами и 27 рисунками.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы исследования, четко и полно формулирует цель диссертации и ставит задачи, которые в полной мере позволяют раскрыть поставленную цель, излагает основные научно-практические положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертантом разносторонне и подробно представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, который раскрывает дискуссионные актуальные вопросы, касающиеся прогностического значения коморбидности в отношении выживаемости, а также эффективности и безопасности современных видов терапии у пациентов с множественной миеломой. Описаны особенности коморбидного течения ММ и подходы к её терапии. Обсуждены современные представления о понятии коморбидность, представлены её актуальные классификации и методы оценки. Дана подробная характеристика информативности и прогностической значимости основных известных индексов коморбидности у пациентов с ММ. К несомненным достоинствам следует отнести хороший литературный стиль с привлечением публикаций последних лет, что свидетельствует о достаточной эрудиции автора и глубоком погружении в изучаемую проблему.

Вторая глава посвящена подробной клинической характеристике групп обследованных больных, детальному описанию всех применяемых лабораторно-инструментальных методов обследования, использованных для достижения поставленной цели. Четко и лаконично представлен дизайн диссертационной работы. Подробно описаны характеристики используемых в работе индексов коморбидности. Представлены использовавшиеся в работе методы специального молекулярно-биологического исследования и статистического анализа. Достоверность полученных результатов устанавливалась на основании надежных статистических критериев. Материалы главы свидетельствуют о максимально

высоком методологическом и методическом уровне работы, убедительно свидетельствуют о корректности данных с позиции доказательной медицины.

Результаты собственных исследований описаны подробно в главах с 3 по 6, хорошо структурированы и изложены понятным языком.

В главе 3 автором всесторонне изучена частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной ММ в зависимости от возраста с использованием известных и наиболее часто применяемых взвешенных шкал оценки коморбидности – гериатрической версии кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G), индекса M. Charlson (CCI) и индекса коморбидности множественной миеломы (MCI), показаны особенности транснозологической и транссистемной коморбидности у данной группы больных. Изучено прогностическое значение отдельных сопутствующих заболеваний в отношении исхода больных ММ. Безусловную клиническую ценность представляет раздел данной главы, посвященный сравнительному анализу информативности и прогностической значимости используемых индексов (CIRS-G, CCI и MCI) в отношении предсказания общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, эффективности и переносимости ХТ первой линии у больных ММ, который дал возможность определить наиболее оптимальный инструмент количественной оценки сопутствующей патологии в условиях реальной клинической практики для стратификации пациентов в терапевтические группы.

Полученные данные позволили автору подтвердить достоверно более высокую частоту встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с впервые диагностированной ММ из когорты реальной клинической практики по сравнению с клиническими исследованиями, а также выявить различия в структуре сопутствующих заболеваний в зависимости от возраста больных и установить преобладание интеркуррентных заболеваний терапевтического профиля.

Методом многофакторного регрессионного анализа доказано прогностическое значение коморбидности и определены наиболее важные маркеры снижения общей выживаемости больных ММ среди анализируемых сопутствующих заболеваний, а

также показано статистически значимо меньшее, по сравнению с отдельными сопутствующими заболеваниями и биомаркерами, влияние возраста на исход больных ММ, что определяет возможность использования у пожилых пациентов, при отсутствии сопутствующих заболеваний и других факторов, достоверно влияющих на прогноз, курсов ХТ без редукции дозы и кратности введения препаратов.

Результатами проведенного сравнительного анализа доказана наибольшая информативность и прогностическое значение в предсказании выживаемости, а также эффективности и переносимости химиотерапии у пациентов с ММ для индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ), что позволило четко обосновать возможность его применения в реальной клинической практике для оптимального распределения больных в терапевтические группы и индивидуализации лечения.

Особый интерес вызывают **главы 4 и 5**, в которых представлена роль новых биомаркеров (отдельных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и ростовых факторов, а также сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда) в прогнозировании исхода у больных множественной миеломой.

Полученные результаты комплексного анализа изучаемых биомаркеров позволили установить самостоятельную значимость отдельных показателей, в частности: высокой концентрации сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда, а также соотношения сывороточных свободных легких цепей каппа/лямбда, провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-18) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в прогнозировании неблагоприятного исхода ММ и доказать возможность их использования в качестве дополнительных переменных, увеличивающих прогностическое значение известных индексов коморбидности для персонализации терапии. Выявленная автором взаимосвязь сывороточной концентрации цитокинов и ростовых факторов с группами риска индекса коморбидности МСИ позволила подтвердить предположение возможного влияния

коморбидной патологии на усугубление цитокинового дисбаланса у больных ММ, что вносит вклад в понимание формирования взаимоотношающего влияния сопутствующей патологии и опухолевого процесса, усугубляющего прогноз пациентов с коморбидной ММ.

Весьма интересным для клинической практики представляется раздел работы, отраженный **в главе 6**, где на основании полученных в исследовании данных о прогностической роли коморбидности и биомаркеров протеома плазмы крови, автором предложена новая модель многофакторной шкалы (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы – М-MCI), оценивающей риск неблагоприятного исхода и осложнений терапии больных ММ в зависимости от соматического статуса пациента и молекулярно-биологических характеристик болезни, которая была разработана на когорте пациентов из реальной клинической практики путем модификации известного индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) с помощью добавления дополнительной переменной – биомаркера, отражающего молекулярно-биологические свойства опухоли (соотношения к/л 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 MCI. Немаловажное клиническое значение имеет тот факт, что данная шкала проста, воспроизводима и доступна для применения в реальной клинической практике и может быть использована для распределения больных ММ в терапевтические группы для увеличения эффективности и безопасности лечения.

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.

Раздел «Заключение» содержит формулировку основных положений диссертации и представляет собой хорошо проработанное и обоснованное подведение итогов исследования.

Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве дискуссии диссертанту предлагается ответить на ряд вопросов:

1. Как соотносятся данные о частоте встречаемости коморбидной патологии у пациентов с множественной миеломой различных возрастных групп в вашем исследовании с результатами международных исследований?

2. Чем обусловлен выбор использованных в вашем исследовании индексов для количественной оценки коморбидности у пациентов с ММ? Использовались ли данные инструменты оценки коморбидности в других исследованиях и каковы результаты их информативности?

3. В чем конкретно заключается персонификация терапии ММ в Вашем исследовании?

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 результатов выполненных исследований, сформулировано и обосновано решение актуальной научной проблемы, а именно: создана система персонифицированной стратификации пациентов с множественной миеломой на группы риска с включением коморбидности и молекулярно-биологических параметров опухоли, позволяющая предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях реальной клинической практики. Совокупность достигнутых научных

результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку и практику.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Скворцовой Наталии Валерьевны, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Т.И. Поспеловой, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении 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 её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни; 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой госпитальной терапии
с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



Игорь Леонидович Давыдкин

23.11.2021

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165Б, +7 (846) 264-79-72, e-mail: af_gter@samsmu.ru

