

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу 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 и 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования

Множественная миелома (ММ) является вторым по распространенности злокачественным гематологическим заболеванием после неходжкинских лимфом. Согласно данным эпидемиологических исследований около 26% первичных случаев заболевания диагностируется у лиц 65-74 лет и 37% в возрасте 75 лет и старше.

За последние 10 лет в клиническую практику вошел ряд новых противомиеломных агентов (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и моноклональные антитела), что привели к существенному улучшению результатов лечения и увеличению медианы общей выживаемости (ОВ), по крайней мере, для молодых и физически сохранных пациентов, до 7-8 лет. В то же время, для пожилых и отягощенных сопутствующей патологией больных, столь драматического улучшения ОВ не произошло.

Современная стратегия лечения ММ развиваться в направлении персонифицированной медицины, учитывающей как особенности самого пациента, так биологии опухоли. В связи с этим актуальным является создание удобного, эффективного и легко воспроизводимого инструмента для

распределения больных в терапевтические группы, пригодного для целей индивидуализации лечения и снижения риска осложнений.

В связи с выше сказанным, диссертационная работа Скворцовой Н.В., посвященная созданию системы персонифицированной стратификации пациентов с ММ на группы риска с учетом сопутствующей патологии и отдельных биологических маркеров является актуальной научной задачей.

Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций

Несомненным достоинством выполненной работы, является то, что автором работе впервые в рамках проспективного исследования на когорте пациентов из реальной клинической практики подробно изучена частота и структура сопутствующих заболеваний у больных с впервые диагностированной ММ. Выявлен высокий процент заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, скелетно-мышечной, репродуктивной, эндокринной, гепатобилиарной, мочевыделительной и респираторной систем во всех возрастных группах, что подтверждает необходимость оценки сопутствующих заболеваний у всех пациентов с ММ вне зависимости от возраста при выборе режима терапии.

Безусловно важным итогом работы является полученная автором конкретизация новых предикторов ОВ при ММ среди отдельных сопутствующих заболеваний терапевтического профиля, что способствует оптимизации этапов подготовки и проведения химиотерапии этого заболевания. Очевидной новизной и заслугой автора является проведенный сравнительный анализ информативности и прогностической значимости наиболее известных индексов коморбидности CIRS-G, M. Charlson (CCI) и MCI, что в России было выполнено впервые. Результаты анализа позволяют рекомендовать индекс коморбидности множественной миеломы (MCI) для применения в практическом здравоохранении.

Проведенный автором комплексный анализ значимости отдельных цитокинов, ростовых факторов и СЛЦ представляет собой важный раздел

работы. Соискатель впервые продемонстрировал значимость новых прогностических факторов пригодных для целей клинической практики. В целом очень важным и новым итогом работы является созданный автором практических инструмент для персонифицированной оценки риска исхода и осложнений химиотерапии у больных ММ уже на этапе первичной диагностики заболевания, дающий возможность выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии ММ.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Результаты диссертационной работы Скворцовой Н.В. имеют несомненную практическую и научную значимость, так как автором изучена частота встречаемости и нозологическая структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной ММ, что позволяют объективно оценить распространенность и прогностическую значимость отдельных коморбидностей. Полученные данные позволяют рекомендовать необходимость оценки коморбидности на этапе первичной диагностики ММ. Предложенный автором модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСИ) пригоден для использования в условиях гематологических кабинетов и отделений Российской Федерации.

Доказанная в ходе исследования прогностическая значимость в отношении общей выживаемости больных ММ отдельных сопутствующих заболеваний терапевтического профиля, включая нарушение ритма и проводимости), хронический идиопатический панкреатит 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 обоснованно осуществить их своевременную диагностику и снизить частоту негематологических нежелательных явлений.

На основании результатов диссертационной работы автор рекомендует всем пациентам с ММ на этапе первичной диагностики заболевания оценивать сопутствующие заболевания с целью выбора оптимального протокола лечения. В качестве инструмента оценки коморбидности у больных ММ, с целью их стратификации в терапевтические группы для персонификации терапии и увеличения ее безопасности, а также прогнозирования риска неблагоприятного исхода и осложнений химиотерапии, диссертант рекомендует использовать стандартизированные индекс коморбидности множественной миеломы (МСИ) или модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МСИ).

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Материалы диссертации представлены в 33 научных работах, включая 14 статей в центральных научных журналах и изданиях перечня ВАК. Результаты работы представлены на профильных Российских и Международных конференциях.

Диссертация выполнена в рамках утвержденного направления научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «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». Положения работы внедрены в работы лечебных учреждений гематологического профиля Новосибирской области.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Область диссертационного исследования Скворцовой Н.В. затрагивает оптимизацию прогнозирования исхода и стратегии терапии ММ, осложненной сопутствующими заболеваниями и соответствует 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».

Структура, содержание и оценка диссертационной работы в целом, замечания по оформлению

Работа Скворцовой Н.В. написана в традиционном стиле на 317 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 27 таблицами и 27 рисунками. Рукопись включает в себя введение, обзор литературы, методы исследования и 4 главы собственных исследований и 3 приложения. Перечень использованных литературных источников составляет 201 публикацию, из которых 159 в зарубежных изданиях.

Во введении автор обосновывает выбор темы исследования, акцентируя внимание на частоте встречаемости и прогностической значимости сопутствующих заболеваний у пациентов с ММ, а также необходимость создания инструментов для выбора персонифицированной терапии.

Обзор литературы посвящен анализу современных представлений о роли отдельных коморбидностей, частоте, прогностической значимости и влиянии на переносимость химиотерапии ММ и других онкологических заболеваний. Представлены современные данные международных клинических исследований по информативности, воспроизводимости и прогностической значимости наиболее часто используемых на практике индексов коморбидности.

Вторая глава посвящена клиническому описанию включенных в исследование пациентов с ММ в зависимости от возраста, характеристике методов и индексов коморбидности, использованных в диссертационной работе. Представлен дизайн исследования. Выбранные автором клинические, лабораторные, молекулярно-биологические и статистические методы

исследования соответствуют поставленной цели и задачам работы, являются современными и достаточными для получения планируемых результатов.

В третьей главе подробно изучены частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной ММ в разных возрастных группах с использованием индексов коморбидности CIRS-G, CCI и MCI. Целостно дается обоснование необходимости оценки коморбидности при ММ во всех возрастных группах. Показано преимущество использования индекса коморбидности ММ (MCI), как оптимального и достоверного инструмента для условий практического здравоохранения.

Весьма интересным представляется раздел работы, посвященный лабораторным исследованиям, которые описаны в четвертой и пятой главах. Наиболее важными результатами диссертации являются исследования «случай-контроль», в которых показана прогностическая ценность ряда провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, а также сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда (СЛЦ-k и -λ), их соотношения в прогнозировании исхода больных ММ.

Для показателей СЛЦ-k, СЛЦ-λ и соотношения k/λ, а также для провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-18) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с помощью ROC анализа автором установлены прогностические пороговые значения. С помощью корреляционного, а также многофакторного регрессионного анализа Кокса установлена ассоциация активности данных биомаркеров с известными при ММ предикторами прогноза. Выявленная автором взаимосвязь сывороточной концентрации медиаторов системного воспаления с группами риска индекса коморбидности MCI вносит свой вклад в изучение общности патогенетических механизмов развития и взаимоотношения опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний терапевтического профиля, что способствует определению индивидуальных подходов пациентов с ММ.

В шестой главе представлена новая модель многофакторной шкалы (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы – М-

МСИ), для персонифицированной оценки риска неблагоприятного исхода и осложнений химиотерапии у больных ММ на этапе первичной диагностики заболевания. Автором показано, что усиление индекса соотношением к/л СЛЦ ($< 0,04$ против > 65) существенно повышает прогностическую значимость модели.

Итогом анализа материалов диссертации является глава «Обсуждение результатов», где автором суммирован и проанализирован материал предыдущих глав, представлено осмысление научных результатов исследования и их сопоставление с данными других авторов.

В разделе «Заключение» автор подводит итоги проведенного исследования. Выводы работы закономерно вытекают из основных положений диссертации и соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации аргументированы. Автореферат в полной мере отражает основные результаты исследования, их обсуждение и другие положения, сформулированные в диссертации, а также выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертация Скворцовой Наталии Валерьевны на тему «Коморбидность и персонифицированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук Поспеловой Т.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании результатов выполненных автором исследований, решена крупная научная проблема – создана и научно обоснована система персонифицированной стратификации пациентов с ММ на группы риска с учетом 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 существенном личном вкладе автора в науку и практику.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г., в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 28 августа 2017 г. №1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор Скворцовой Наталия Валерьевна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни и 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Официальный оппонент: доктор

медицинских наук (шифр 14.01.21 – гематология и переливание крови), профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Семочкин С.В.

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент

Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства Здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Тел.: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: www.rsmu.ru