

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертационную работу Сковрцовой 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 диссертационного исследования

Диссертация Сковрцовой Наталии Валерьевны посвящена актуальной проблеме современной медицины – персонифицированной оценке рисков развития неблагоприятного исхода и осложнений терапии множественной миеломы для индивидуализации стратегии лечения. Средний возраст больных ММ на момент постановки диагноза составляет 69 лет, причем более чем у трети больных заболевание диагностируется в возрасте ≥ 75 лет. Многие пациенты в дебюте данного опухолевого процесса имеют такие ассоциированные с возрастом неблагоприятные факторы, как сниженный функциональный статус, гериатрические синдромы (астения, инвалидность, когнитивные нарушения, депрессия и полипрагмазия), а также различные сопутствующие заболевания.

Исследованиями последних 20 лет убедительно доказано, что коморбидность, независимо от возраста больных, усугубляет клиническое течение множественной миеломы. Наличие сопутствующих заболеваний препятствует проведению полноценной терапии, увеличивая риск её осложнений или отмены, повышает вероятность неблагоприятного исхода независимо от других факторов риска, что обуславливает ухудшение прогноза больных и ограничивает выбор терапевтических подходов для пациентов со сниженным соматическим статусом и клинически значимыми коморбидными состояниями.

С другой стороны, пациенты с удовлетворительным соматическим состоянием, как относительно молодого, так и старшего возраста, могут хорошо переносить даже интенсивную терапию. Таким образом, клиническая неоднородность больных ММ создает необходимость адаптировать цели и интенсивность лечения к ожидаемой продолжительности жизни и прогнозируемому количеству побочных эффектов у конкретного пациента, что может быть достигнуто путем распределения больных в терапевтические группы в зависимости от наличия и тяжести сопутствующих заболеваний с целью индивидуализации лечения и увеличения его безопасности.

На сегодняшний день, основными инструментами, объективно оценивающими толерантность больных к планируемой терапии в зависимости от их коморбидного фона, являются специализированные шкалы - индексы коморбидности. Однако ни один из них не является одновременно универсальным, простым, воспроизводимым и апробированным в реальной клинической практике. Поиск объективных критериев, позволяющих стратифицировать пациентов в терапевтические группы с разной интенсивностью лечения, а также создание оптимальных, с позиций доказательной медицины, алгоритмов риск-адаптированной терапии продолжается.

Весьма актуальным является создание прогностических шкал, распределяющих пациентов в терапевтические группы не только в зависимости от их соматического состояния и

возраста, но и с учётом информативных и воспроизводимых биомаркеров, отражающих молекулярную гетерогенность опухолевого субстрата.

В этой связи диссертационная работа Скворцовой Н.В., посвященная созданию системы персонализированной стратификации пациентов с множественной миеломой на группы риска с учетом коморбидности и молекулярно-биологических параметров опухоли, позволяющей предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях реальной клинической практики, является безусловно актуальной.

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

На защиту соискателем вынесено 6 положений, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы, полученные исходя из цели и задач исследования.

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» и соответствует специальности «Внутренние болезни» - 14.01.04 и «Гематология и переливание крови» - 14.01.21.

Диссертант квалифицированно выявляет и формулирует проблему, определяет цели и задачи исследования. Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности выносимых на защиту научных положений, которые соответствуют полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем выборки в рецензируемой диссертационной работе достаточен для обоснования выводов (369 пациентов), примененные автором методы исследования позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы резюмирующие разделы диссертации.

Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистического анализа (ROC-анализ, многофакторный регрессионный анализ Кокса) и детально проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих изучаемую проблематику.

Достоверность работы подтверждается публикацией ее результатов в 33 печатных работах, включая 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из них 7 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Результаты диссертации обсуждались на российских и международных конференциях.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в сборе клинического материала, его систематизации и в формировании базы данных пациентов с множественной

миеломой. Соискателем лично проведен анализ данных литературы по теме диссертации и анализ результатов работы.

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

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

На основании результатов проведенного исследования в условиях практического здравоохранения с неселективной выборкой пациентов в проспективном исследовании получены данные о частоте встречаемости и структуре сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в зависимости от возраста. Определена нозологическая структура наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний больных ММ, которая характеризуется преобладанием коморбидной патологии терапевтического профиля.

Проведенное исследование позволило автору подтвердить негативное прогностическое значение отдельных сопутствующих заболеваний и выявить новые наиболее важные предикторы снижения общей выживаемости больных ММ, а именно: нарушения ритма и проводимости, ХСН, ХОБЛ, ХБП, хронический идиопатический панкреатит, абдоминальное ожирение, соматический статус, стадии по ISS, группа риска индекса MCI и CCI, высокая концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов и $\beta 2$ -микроглобулина, активность ЛДГ, эффективная коррекция которых на этапе подготовки и проведения терапии будет способствовать улучшению общих результатов терапии.

Впервые в России на когорте пациентов из реальной клинической практики, результатами сравнительного анализа информативности и прогностической значимости индексов коморбидности автором научно доказана наибольшая способность прогнозирования общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, переносимости терапии у пациентов с ММ, что дало возможность обосновать целесообразность его применения для выбора интенсивности терапевтических подходов.

Впервые в результате комплексного анализа цитокинов провоспалительного и противовоспалительного спектра, а также ростовых факторов, сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов и их соотношения определена значимость новых биомаркеров неблагоприятного исхода множественной миеломы.

Автором разработан новый, доступный инструмент для персонифицированной оценки риска неблагоприятного исхода и осложнений терапии у больных ММ на этапе первичной диагностики в зависимости от соматического статуса пациента и молекулярно-биологических характеристик болезни - модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МCI), который даёт возможность эффективно предсказать исход и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях рутинной клинической практики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное Скворцовой Н.В. исследование безусловно имеет большую научную и практическую ценность. Диссертантом убедительно подтверждена негативная роль коморбидности в уменьшении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, эффективности терапии первой линии, а также увеличении частоты её осложнений у больных

ММ. Доказана целесообразность использования индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ) для объективной оценки сопутствующей патологии, прогнозирования исхода и осложнений лечения, а также оптимальной стратификации больных ММ в терапевтические группы для улучшения результатов терапии и повышения качества жизни больных.

Полученные в ходе исследования данные о прогностической значимости отдельных сопутствующих заболеваний и осложнений специфической терапии позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов с ММ на этапе подготовки и проведения терапии.

Выявленная автором прогностическая значимость биомаркеров (сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда, их соотношения - каппа/лямбда, провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-18), позволит использовать их в качестве современных независимых факторов неблагоприятного исхода у пациентов с ММ.

Оценка риска неблагоприятного прогноза и осложнений терапии больных ММ в зависимости от соматического статуса пациента и молекулярно-биологических характеристик опухоли с использованием предложенной автором многофакторной шкалы (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы – М-МСИ), позволит эффективно распределять больных ММ в терапевтические группы для индивидуализации терапии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации научно обоснованы и могут быть рекомендованы для практической работы специализированных гематологических отделений Российской Федерации, а также в учебном процессе при подготовке врачей-гематологов, онкологов и терапевтов, в преподавании дисциплины «гематология» и «внутренние болезни» в медицинских ВУЗах. 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.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с темой научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» и соответствует паспорту 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 Скворцовой Н.В. построена классическим образом, цель и задачи сформулированы понятно и отражают основную идею диссертационной работы. Диссертация

изложена на 317 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 27 таблицами и 27 рисунками и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике исследуемой группы и методам исследований, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя литературы с привлечением публикаций последних лет и 3 приложений.

Обзор литературы анализирует проблему распространенности, нозологической структуры и прогностического значения коморбидности у пациентов с множественной миеломой, освещает особенности ведения и подходы к терапии коморбидной ММ, и представляет данные о характеристиках и результатах клинических исследований, оценивающих информативность и прогностическую значимость основных известных индексов коморбидности используемых у больных ММ для объективной оценки сопутствующих заболеваний.

Во второй главе описаны все разделы дизайна исследования, дана подробная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста. Подробно описаны характеристики используемых в работе индексов коморбидности. Выбранные автором клинические, лабораторные и молекулярно-биологические методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам работы, являются современными и достаточными для получения планируемых результатов. Методы статистического анализа описаны полно и понятно, соответствуют современным требованиям и вопросов не вызывают.

Результаты собственных исследований описаны в главах с 3 по 6.

В третьей главе автор излагает результаты изучения частоты и структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые диагностированной ММ в разных возрастных группах, полученные в проспективном исследовании на когорте пациентов из реальной клинической практики с использованием известных и наиболее часто применяемых шкал оценки коморбидности - индексов CIRS-G, M. Charlson (CCI) и индекса коморбидности множественной миеломы (MCI). Дается оценка сравнительного анализа информативности и прогностической значимости используемых индексов (CIRS-G, CCI и MCI) при проведении первой линии терапии у больных ММ и обосновывается преимущество использования индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) в качестве оптимального инструмента оценки коморбидности и стратификации пациентов в терапевтические группы в условиях рутинной клинической практики.

Четвертая и пятая главы посвящены результатам оценки прогностической ценности биомаркеров протеома плазмы крови (отдельных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и ростовых факторов, а также сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда) с установлением их пороговых величин, определяющих исход у больных множественной миеломой. Установлена самостоятельная значимость отдельных изучаемых показателей, в частности: высокой концентрации сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов капа и лямбда, их измененного соотношения, провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-18) и ростового фактора VEGF в прогнозировании неблагоприятного исхода ММ и доказана возможность их использования в качестве

дополнительных переменных, увеличивающих прогностическое значение известных индексов коморбидности для персонификации терапии.

В шестой главе представлена 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. Подробно обосновывается преимущество использования данной шкалы для объективной количественной оценки коморбидности и исхода больных ММ с целью их распределения в терапевтические группы в условиях реальной клинической практики для индивидуализации терапии.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» диссертантом анализируются результаты исследования, дается их научное обоснование и корректное сопоставление с данными российских и зарубежных авторов, проводится глубокий анализ литературы, использованной автором.

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.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

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 следующие вопросы:

1. В Вашей работе, наряду с прогностическим значением индекса MCI, была показана достаточная прогностическая и информативная значимость индекса M. Charlson (CCI). В таком случае, почему для более широкого использования и модификации вами был выбран именно индекс коморбидности MCI?
2. Из каких соображений в качестве дополнительной переменной для модификации индекса MCI был выбран такой показатель, как соотношение СЛЦ, с учетом того, что в вашем исследовании была также показана прогностическая значимость других потенциальных переменных (концентрация определенных цитокинов и ростовых факторов, отдельные сопутствующие заболевания)?
3. Как в Вашем исследовании низкий соматический статус, органная патология, в частности хроническая болезнь почек, кардиальная патология повлияли на выбор терапии, т.е. назначение той или иной схемы конкретному больному (VCD, PAD и др.)? Можете ли Вы дать рекомендации по дифференцированному назначению программ терапии в первой линии терапии, с учетом индивидуальных характеристик пациента?

Заключение

Диссертация Скворцовой Наталии Валерьевны на тему «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 проблемы, а именно: создан инструмент персонифицированного распределения пациентов с множественной миеломой на группы риска с включением коморбидности и молекулярно-биологических характеристик опухоли, позволяющий предсказать продолжительность жизни и выбрать риск-адаптированную стратегию терапии в условиях реальной клинической практики.

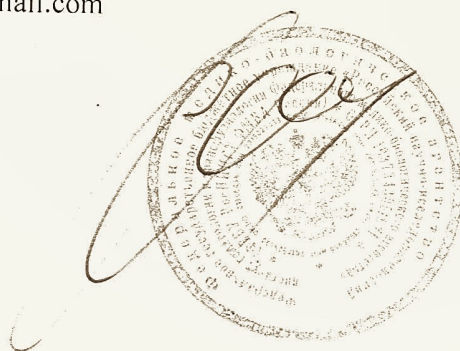
По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Скворцовой Наталии Валерьевны, выполненная при научном консультировании доктором медицинских наук, профессором Т.И. Поспеловой, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 N335, от 02.08.2016 N748, от 29.05.2017 N650, от 28.08.2017 N1024, от 01.10.2018 N1168, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26. 05. 2020 N 751), 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
Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Российский научно-
исследовательский институт гематологии
и трансфузиологии Федерального
медико-биологического агентства»,

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности по профилю “ “
докторской диссертации: 14.01.21 – гематология и переливание крови)

Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, д.16
Телефон/факс: (812) 717-67-80
e-mail: bsshem@hotmail.com

27 ноября 2020 г.



Бессмельцев Станислав Семенович