

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Скворцовой Наталии Валерьевны на тему «Коморбидность и персонифицированная 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

В последние годы терапевтическая стратегия при множественной миеломе (ММ) все чаще основывается на индивидуализированных риск-адаптированных подходах. Поэтому существует объективная потребность в создании эффективных и доступных инструментов, которые позволяют распределять пациентов в терапевтические группы с разной интенсивностью лечения. В основу такого распределения должен быть положен учет факторов и обстоятельств, отражающих как биологию опухолевого субстрата (цитогенетические, молекулярно-биологические, протеомные маркеры), так и состояние организма больного (коморбидность, возраст, соматический статус, степень ослабленности), что обеспечит наиболее точное определение риска развития токсичности терапии и неблагоприятного исхода.

Однако существующие и широко применяемые в настоящее время прогностические системы, определяющие выбор терапевтической тактики у больных ММ (индекс Карновского, шкала ECOG, международная прогностическая система стадирования ISS), не учитывают сопутствующие заболевания и не включают современные прогностические биомаркеры для оценки групп риска. В то же время наиболее оптимальные и объективные инструменты оценки коморбидности – индексы коморбидности – не специфичны для ММ, слишком трудоемки, избыточны, недостаточно валидированы; они апробированы преимущественно в клинических исследованиях, которые имеют строгие критерии включения. Это обстоятельство исключает попадание в исследуемую группу наиболее ослабленных пациентов и затрудняет применение уже разработанных индексов в клинической практике.

Сказанное позволяет считать диссертационную работу Скворцовой Н.В. актуальной и перспективной, поскольку она посвящена созданию системы разделения пациентов с ММ на группы риска, учитывающей показатели коморбидности и биомаркеры, отражающие молекулярно-биологические параметры опухолевого процесса. Такой подход позволит предсказать исход заболевания и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях практического здравоохранения.

Достоверность представленных результатов и выводов не вызывает сомнений. Они обеспечены применением в ходе исследования комплекса современных методов клинического, биохимического и молекулярно-биологического исследования, а также общепринятых статистических методов, соответствующих цели и задачам работы.

Научная новизна работы несомненна. На основании проспективного исследования в крупном сибирском городе автором выявлена высокая частота сопутствующих заболеваний терапевтического профиля у пациентов с ММ. Полученные данные значительно отличаются от данных контролируемых зарубежных клинических исследований, что указывает на актуальность данной проблемы для российской популяции больных. Результаты работы обосновывают целесообразность оценки коморбидности вне зависимости от возраста у всех пациентов с ММ на этапе определения подходов к терапии. Кроме того, при многофакторном анализе автором показано, что возраст оказывает существенно меньшее влияние на исход, в сравнении с биологическими маркерами ММ и наличием ряда соматических заболеваний. Эти

данные обосновывают возможность использования курсов ХТ без редукции дозы и кратности введения препаратов у пожилых пациентов при отсутствии клинически значимых сопутствующих заболеваний и других факторов, достоверно влияющих на прогноз.

Впервые в российской популяции пациентов проведено сравнительное изучение прогностической значимости наиболее часто применяемых индексов коморбидности (CIRS-G, CCI, MCI), наилучшие результаты при оценке риска неблагоприятного исхода и развития осложнений лекарственной терапии ММ получены при использовании индекса коморбидности множественной миеломы (MCI), что позволило обосновать его применение в условиях практического здравоохранения для выбора риск-адаптированной терапии ММ.

Очевидной новизной обладают результаты проведенного автором комплексного анализа биомаркеров системного воспаления (отдельных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов), ростовых факторов, сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда и их соотношения. Было продемонстрировано, что высокая концентрация в сыворотке свободных легких цепей иммуноглобулинов, их изменённое соотношение, высокие уровни провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-18) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) представляют собой информативные и доступные маркеры неблагоприятного исхода множественной миеломы и могут быть рекомендованы в качестве независимых прогностических факторов исхода заболевания.

Несомненным вкладом в понимание патогенетических механизмов развития и взаимоотношения опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний терапевтического профиля является выявленная диссертантом взаимосвязь сывороточной концентрации медиаторов системного воспаления (провоспалительных цитокинов и ростовых факторов) с группами риска индекса коморбидности MCI.

Значимым итогом работы Скворцовой Н.В., представляющим ценность для практического здравоохранения, является предложенный автором новый инструмент распределения больных ММ на группы риска – модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-MCI); он включает одновременную оценку особенностей организма больного (коморбидность) и биомаркера, отражающего свойства опухоли, и позволяет предсказать продолжительность жизни и индивидуализировать лечение.

В автореферате четко сформулированы цель работы, указаны основные задачи, перечислены методы исследования, описана теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы 6 основных положений, выносимых на защиту. Содержание автореферата изложено компактно и информативно, что позволяет в достаточной степени понять суть проведенного исследования. Выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, вытекают из представленных результатов, достоверны. Таким образом, предлагаемый автором подход к оценке риска неблагоприятного исхода и развития осложнений лекарственной терапии множественной миеломы на основании оценки сопутствующих заболеваний и молекулярно-биологических характеристик опухоли существенно улучшает возможности индивидуализации терапевтической тактики этого заболевания. Прикладная часть работы имеет хорошую перспективу широкого использования в повседневной клинической практике, практические рекомендации, разработанные автором, могут быть внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений.

Работу отличает высокий научно-методический уровень. В ней использованы современные информативные методы анализа данных, позволяющие объективно оценить

полученные результаты. Материалы работы были неоднократно представлены на конференциях различного уровня, опубликованы во многих сборниках и статьях, в том числе в 14 статьях в журналах и изданиях, которые включены в перечень научных изданий для публикации результатов диссертационных исследований. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

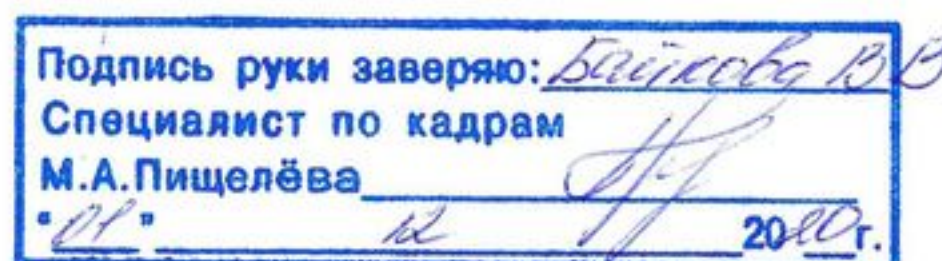
Заключение

Автореферат диссертационного исследования Наталии Валерьевны Скворцовой «Коморбидность и персонифицированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике» в достаточной степени отражает сущность проведенной работы и позволяет считать, что рецензируемая работа соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018 г, № 1168), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни; 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Профессор кафедры патологической анатомии, зав. лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук

Байков Вадим Валентинович

30.11.2020



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес учреждения: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8, тел.: 8(812) 338-71-53, info@1spbgmu.ru.