

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сковрцовой Натальи Валерьевны «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

Проблема, избранная в качестве темы докторской диссертации Н.В. Сковрцовой, является одной из наиболее актуальных для современной онкогематологии. Последние десятилетия ознаменовались значительным расширением понимания патогенеза и разработкой инновационных подходов к терапии множественной миеломы (ММ). Однако, это не позволило решить ряда клинических проблем, связанных с высокой токсичностью основных современных видов химиотерапии, особенно у пожилых или ослабленных пациентов, ввиду их большей восприимчивости к побочным эффектам лечения на фоне наличия сопутствующей патологии (коморбидности).

В клинических исследованиях, посвященных солидным опухолям, установлено, что сопутствующие заболевания, в целом, являются независимыми предикторами смертности, приводят к полипрагмазии и препятствуют проведению адекватной терапии, увеличивая риск развития её осложнений и ухудшая прогноз больного.

Однако, для большинства гемобластозов не выяснено, в какой степени отдельные коморбидные заболевания влияют на общую выживаемость и различается ли это влияние в зависимости от возраста пациентов.

На сегодняшний день все еще отсутствует значимая доказательная база и конкретные клинические рекомендации по лечению онкологических и онкогематологических пациентов с коморбидными состояниями. Это позволяет считать, что поиск надежных и универсальных инструментов оценки коморбидности, необходимых для принятия терапевтических решений в реальной клинической практике, является актуальной проблемой.

В связи с этим, следует подчеркнуть, что тема диссертационной работы Сковрцовой Н.В., бесспорно, актуальна, представляет большой научный и практический интерес и выполнена своевременно.

Для решения поставленных в работе цели и задач исследования автором выполнен всесторонний анализ клинических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-биологических данных у 369 пациентов с ММ. Необходимо указать, что при проведении анализа диссертантом использованы современные молекулярно-биологические методы диагностики.

Научная новизна выполненного исследования высока и заключается в том, что автором впервые на основании проведенного комплексного исследования выявлена высокая частота встречаемости коморбидности терапевтического профиля у пациентов с впервые диагностированной ММ в реальной клинической практике. Это представляет бесспорный интерес, т.к. отличается от данных проводимых научных клинических исследований, что указывает на актуальность данной проблемы для Российской популяции больных ММ и обуславливает необходимость оценки коморбидности у всех пациентов с ММ вне зависимости от их возраста при выборе режима терапии.

Безусловной заслугой автора являются результаты, полученные методом многофакторного регрессионного анализа Кокса, которые доказывают самостоятельную предиктивную роль отдельных коморбидных заболеваний

терапевтического профиля (нарушения ритма (фибрилляция предсердий, АВ-блокады), хронический панкреатит, абдоминальное ожирение, ХОБЛ, ХБП, ХСН) в отношении негативного влияния на выживаемость больных ММ, что позволит обоснованно формировать алгоритмы сопроводительной терапии с целью предотвращения декомпенсации данных сопутствующих состояний на этапах проведения ХТ.

Особо следует отметить результаты проведенного сравнительного анализа информативности и прогностической значимости наиболее часто используемых индексов коморбидности (CIRS-G, M. Charlson и индекса коморбидности множественной миеломы (MCI)), который в России в рамках проспективного исследования на когорте пациентов из реальной клинической практики был проведен автором впервые. Результаты анализа доказали наибольшее значение в прогнозировании показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, эффективности и переносимости ХТ у пациентов с ММ индекса коморбидности множественной миеломы (MCI) и позволили обоснованно рекомендовать его для применения в условиях практического здравоохранения с целью распределения пациентов с ММ в терапевтические группы.

Комплексный анализ биомаркеров (отдельных цитокинов и ростовых факторов, а также сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда и их соотношения) позволил автору выявить новые информативные и доступные факторы неблагоприятного исхода ММ (высокая концентрация СЛЦ-каппа и СЛЦ-лямбда, провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-18) и фактора роста эндотелия сосудов) и обоснованно доказать их предиктивную значимость.

Безусловно ценным для практического здравоохранения результатом проведенного исследования является предложенный автором новый инструмент персонифицированного распределения больных ММ на группы риска (модифицированный индекс коморбидности множественной миеломы (М-МCI)), оценивающий коморбидность наряду с биомаркером, отражающим молекулярно-биологические параметры опухоли, который позволяет предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии в условиях реальной клинической практики с целью увеличения ее эффективности и безопасности.

Практическая значимость. Результаты, полученные Скворцовой Н.В. в ходе исследования, расширяют возможности персонализированного подхода к подбору терапии ММ. Автором показано, что оценка коморбидности и биомаркеров, отражающих молекулярную гетерогенность опухолевого субстрата в каждом из конкретных случаев ММ, могут быть использованы для индивидуализации терапии с целью увеличения ее безопасности и эффективности.

Положения диссертации обоснованы и логично вытекают из результатов собственного исследования. Статистическая обработка с привлечением современных методов статистического анализа (многофакторный регрессионный анализ Кокса, ROC-анализ) убеждает в достоверности полученных результатов и выводов.

Автореферат диссертации написан классически, четко, хорошим языком, хорошо иллюстрирован и содержит всю необходимую информацию.

Следует отметить широкую освещенность работы на научных форумах различного уровня, а также представление материалов диссертации в центральной печати (журналы «Гематология и трансфузиология», «Клиническая онкогематология», «Онкогематология»). По теме диссертации опубликовано 33 научные работы во всех необходимых электронных базах данных.

Заключение: Диссертационная работа Н.В. Скворцовой на тему: «Коморбидность и персонифицированная терапия множественной миеломы в реальной клинической

практике» выполнена на высоком методическом и научном уровне, является законченным трудом, в котором решена научная проблема – создан современный, доступный для реальной клинической практики инструмент персонализированной оценки риска неблагоприятного исхода и развития осложнений лекарственной терапии множественной миеломы. Это основано на свойствах опухоли и особенностях организма больного и будет способствовать индивидуализации терапевтических подходов с целью увеличения безопасности лечения, что имеет большое теоретическое и практическое значение для гематологов, онкологов и врачей терапевтических специальностей. Поставленные и решенные диссертантом цель, задачи, объем исследований, научная новизна и практическая значимость полученных результатов позволяют сделать заключение о том, что работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Скворцова Н.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни; 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой онкологии
и паллиативной медицины имени акад. А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Поддубная Ирина Владимировна

Дата: 24.11.2020

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора И.В. Поддубной заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Минздрава России

Л.М. Савченко



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Адрес организации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1,
e-mail: rmaro@rmaro.ru, телефон: 8(499) 252-21-04.

«24» 11 2020г.