

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сковрцовой 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

Актуальность темы диссертации. Множественная миелома (ММ) один из самых частых вариантов парапротеинемических гемобластозов, который характеризуется высокой клинической и морфологической гетерогенностью. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, связанные с введением в протоколы терапии больных ММ новых лекарственных агентов (ингибиторов внутриклеточных протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов и моноклональных антител), общая выживаемость (ОВ) при этом заболевании, особенно в группе пожилых и ослабленных больных, остается невысокой.

Неудовлетворительные результаты терапии и снижение ОВ у данной группы больных обычно объясняются наличием коморбидности, которая, согласно данным клинических исследований, отягощает течение многих онкологических, хронических терапевтических или хирургических заболеваний, препятствует проведению стандартной терапии, увеличивает частоту её осложнений, а также повышает риск полипрагмазии и летальности, независимо от других известных факторов.

Одним из путей снижения риска осложнений терапии и улучшения исходов лечения соматически отягощенных пациентов является персонифицированный выбор оптимального, учитывающего коморбидность, режима терапии с целью минимизации её токсичности, улучшения выживаемости и качества жизни больных, который может быть осуществлен с помощью применения индексов коморбидности, дающих возможность взвешенной оценкой отдельных сопутствующих заболеваний в соответствии с их влиянием на выживаемость, токсичность и эффективность терапии.

Несмотря на известную прогностическую значимость коморбидности для многих онкологических и терапевтических заболеваний, до настоящего времени данные о частоте её встречаемости и влиянии на результаты терапии и прогноз ММ носят ограниченный характер и получены в большинстве случаев на основании ретроспективных контролируемых клинических исследований зарубежных коллег.

До конца не изучены вопросы о равнозначности влияния отдельных сопутствующих заболеваний на ОВ больных, эффективность и частоту осложнений ХТ. Не определено, какой из индексов коморбидности является наиболее оправданным у больных ММ в связи с чем их применение не входит в обязательный спектр обследования при данном заболевании.

До настоящего времени, поиск объективных инструментов, позволяющих распределять пациентов с ММ в терапевтические группы с разной интенсивностью лечения, а также создание оптимальных, с позиций доказательной медицины, алгоритмов риск-адаптированной терапии еще не закончены.

Все вышеперечисленное определяет высокую актуальность диссертационной работы Н.В. Сковрцовой.

Дизайн исследования. Диссертационная работа представляет из себя одномоментное открытое проспективное одноцентровое когортное сравнительное

исследование. Фрагмент работы, посвященный изучению частоты встречаемости, нозологической структуры и предиктивной роли коморбидности у пациентов с ММ, а также сравнительная оценка прогностической значимости наиболее часто используемых индексов коморбидности имеет характер проспективного исследования с многолетним наблюдением за группой больных ММ, тогда как фрагмент, посвященный анализу прогностической значимости новых биомаркеров протеома плазмы крови (отдельных цитокинов, ростовых факторов и СЛЦ каппа и лямбда) при ММ представляет из себя исследование случай-контроль.

Представленный автореферат диссертации написан научным языком.

Достоверность результатов и выводов не вызывает сомнений и обеспечена применением в ходе исследования комплекса современных методов исследования и статистической обработки, значительной выборкой больных ММ (369 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой). Диагноз заболевания был подтвержден всеми необходимыми современными методами исследования согласно стандарта обследования больных ММ. Контрольные группы формировались из условно здоровых лиц, не имеющих опухолевого процесса или обострения хронических заболеваний и были репрезентативны по полу и возрасту. Методики обследования, использованные в работе, были стандартизованы для всех участников. Использовались апробированные лабораторно-инструментальные методы, сертифицированные наборы реагентов и приборы, современные компьютерные программы для анализа и обработки полученных данных.

Научная новизна работы несомненна. Показано, что в реальной клинической практике при ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса отмечается высокая частота сопутствующих заболеваний терапевтического профиля во всех изучаемых возрастных группах, что подтверждает необходимость оценки коморбидности у всех больных ММ вне зависимости от их возраста.

Доказана роль коморбидности в уменьшении общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), снижении эффективности и переносимости противоопухолевой терапии у больных ММ.

Определена предиктивная роль отдельных сопутствующих заболеваний терапевтического профиля (нарушения ритма и проводимости, ХСН, ХОБЛ, ХБП, хронический идиопатический панкреатит и абдоминальное ожирение) в отношении выживаемости больных ММ.

Результатами впервые проведенного у пациентов с ММ сравнительного анализа доказана наибольшая информативность и прогностическое значение в предсказании ОВ и ВБП, а также эффективности и переносимости ХТ для индекса коморбидности множественной миеломы (МСИ), что позволило четко обосновать возможность его применения в реальной клинической практике для взвешенной оценки сопутствующих заболеваний и индивидуализации лечения.

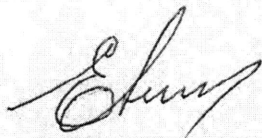
Комплексный анализ отдельных цитокинов и ростовых факторов, а также свободных сывороточных легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда и их соотношения позволил выявить новые информативные и доступные для рутинной клинической практики биомаркеры неблагоприятного исхода ММ (высокая концентрация СЛЦ-каппа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

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, является безусловно ценным для практического здравоохранения результатом проведенного исследования. **Теоретическая и практическая значимость работы** вытекают из высокой научной значимости полученных результатов. Результаты исследования внедрены в практику гематологического отделения Городского гематологического центра и областной клинической больницы г. Новосибирска, а также в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета.

На основании сказанного выше следует заключить, что диссертационная работа Скворцовой Н.В. на тему: «Коморбидность и персонифицированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполнена на высоком научно-методическом уровне, является законченным трудом, в котором решена научная проблема – персонифицированной оценки риска неблагоприятного исхода и развития осложнений ХТ множественной миеломы, на основе оценки коморбидности и биомаркеров, отражающих молекулярно-биологические параметры опухоли, для индивидуализации терапевтических подходов и увеличения безопасности лечения, 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 Наталия Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни; 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии Московского городского гематологического центра ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П. Боткина", профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России, доктор медицинских наук



Никитин Евгений Александрович

Подпись д.м.н. Е.А Никитина подтверждаю

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес Учреждения: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, тел.: +7 (499) 490-03-03, e-mail: botkinhospital@zdrav.mos.ru.

