

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.28 – гематология и переливание крови), профессора, начальника гематологического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военно-клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Михайлова Евгения Сергеевича на тему: «Влияние сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой», представленной в диссертационный совет Д68.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови

Обоснование актуальности исследования

Множественная миелома – частое заболевание системы крови. Очевидно, что коморбидность влияет на продолжительность жизни и частоту осложнений, а некоторые сопутствующие заболевания ограничивают применение некоторых методов лечения и групп препаратов. Поэтому необходимость изучения сопутствующей патологии и механизмов ее влияния на результаты лечения пациентов с множественной миеломой весьма актуальна.

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

Основная цель исследования - разработать прогностическую модель стратификации риска множественной миеломы для персонализации терапии в условиях реальной клинической практики. Достаточный объем выборки (240 человек), репрезентативный объем проведенных исследований, и статистическая обработка полученного материала позволили получить

обоснованные выводы. Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертации полностью соответствуют цели и задачам. Практические рекомендации обоснованы и выполнимы.

Автореферат отражает этапы исследования, положения, результаты, а также выводы и практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 7 научных статей, в том числе 3 – в изданиях, рекомендуемых экспертным советом ВАК. Основные положения исследования доложены и обсуждены на профильных конференциях. Большой фактический материал, позволяет считать результаты исследований обоснованными и достоверными.

**Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации.**

Впервые показано, что сопутствующая патология напрямую влияет на частоту осложнений при лечении пациентов с множественной миеломой. Это приводит к увеличению интервалов между циклами лечения и снижению доз препаратов. В исследовании проанализированы существующие индексы коморбидности. Выявлено, что два из них могут быть использованы в клинической практике. Предложен алгоритм оценки инфекционного риска на этапе химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на основании оценки сопутствующей патологии. Разработанная модель включает в себя ожирение второй и более степени, ХОБЛ, хроническую болезнь почек, язвенную болезнь желудка и возраст старше 70 лет. Предложена концепция персонализации терапии множественной миеломы в зависимости от степени выраженности сопутствующей патологии.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты исследования позволяют индивидуализировать терапию у коморбидных больных. Предложенный подход позволяет прогнозировать риск инфекционных осложнений при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Практические рекомендации и основные положения диссертационного исследования внедрены в работу гематологических отделений на базе ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова и ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа «Влияние сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой» по формально-сущностному наполнению полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности

Диссертация изложена в традиционном стиле на русском языке, на 170 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 32 рисунками. Работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главу о результатах проведенного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, обзор литературы и приложение. Библиографический список включает 261 источник, из них 22 отечественных и 239 зарубежных. Диссертация написана хорошим литературным языком, достоверность полученных данных, и их статистическая обработка не вызывают сомнений.

Во введении обосновывается актуальность проведенного исследования, выставлена цель и определены задачи, необходимые для ее достижения,

представлены методология и методы, новизна, основные положения работы, внедрения.

В обзоре литературы представлены данные о множественной миеломе и методах лечения. Отдельно разобрано лечение впервые выявленной и рецидивирующей/рефрактерном множественной миеломы. Проанализированы данные о сопутствующей патологии у пациентов с множественной миеломой. Проведен анализ разработанных ранее методов оценки коморбидности. Отдельный подраздел посвящен персонализированной терапии пациентов с множественной миеломой.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, критерии включения и исключения, группы обследованных пациентов, характеристики больных, методы оценки сопутствующей патологии, методы статистической обработки данных, которые являются современными и высокоинформативными.

Третья глава описывает результаты проведенных исследований. Представлены данные по частоте и структуре сопутствующей патологии, приведены результаты многофакторного анализа. Показано, что наибольшее влияние на общую выживаемость оказали хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, ожирение 2-3 степени, язвенная болезнь желудка, возраст старше 70 лет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе с неврологическим дефицитом, а также осложненный сахарный диабет. Проанализированы известные индексы коморбидности. Было показано, что наиболее адекватно оценивают клиническую ситуацию индексы Фрайбург и Чарльсон. В результате проведенного многофакторного анализа разработан алгоритм стратификации риска больных с множественной миеломой. Выделены 5 сопутствующих состояний, вносящих наибольший вклад в общую выживаемость. Эта шкала оказалась эффективна в прогнозировании времени до второй линии терапии, а также продемонстрировала свою эффективность в прогнозировании

частоты инфекционных осложнений в период миелотоксического агранулоцитоза после аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

В заключении автор обобщает собственные данные и сопоставляет их с ранее проведенными исследованиями. Выводы соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации сформулированы конкретно и могут быть использованы в практическом здравоохранении. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Диссертационная работа является завершенным научным исследованием.

Замечания и вопросы по диссертационной работе.

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Однако имеются вопросы:

- 1. Обязательна ли оценка коморбидности перед началом лечения каждого пациента с множественной миеломой?**
- 2. Если да, то как она должна производиться в рутинной клинической практике?**

Заключение

Диссертационное исследование Михайлова Евгения Сергеевича на тему: «Влияние сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой», выполненное под руководством заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Бессмельцева Станислава Семеновича и представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной для современной гематологии задачи – стратификация риска больных с множественной миеломой и персонализация терапии данной группы больных в зависимости от степени выраженности сопутствующей патологии. По актуальности, научной новизне,

теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 года, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №168 от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Начальник гематологического центра
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Главный военный клинический
госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко»

Министерства обороны Российской Федерации,

Доктор медицинских наук (3.1.28.

Гематология и переливание крови),

Профессор

Согласен на обработку моих

Персональных данных

О.А. Рукавицын

Рукавицын Олег Анатольевич



В.А. Терещенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»,

Адрес: 107014, г. Москва, госпитальная пл. 3

Тел.: 8 (499)263-55-55 (2817)

e-mail: gvkg_fl@mil.ru