

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им.проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зубаровской Людмилы Степановны на диссертационную работу Михайлова Евгения Сергеевича на тему «Влияние сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Михайлова Евгения Сергеевича посвящена актуальной проблеме современной гематологии – стратификации риска больных с множественной миеломой и персонализации их терапии.

Множественная миелома – заболевание из группы парапротеинемических гемобластозов – является вторым по частоте онкогематологическим заболеванием. Несмотря на разработку новых высокоэффективных методов лечения, данная патология по-прежнему считается неизлечимой. Заболеваемость составляет 2 случая на 100000 человек. Чаще множественной миеломой страдают лица старше 65 лет. Для данной возрастной группы характерным является комплекс таких проблем как астенизация, снижение активности, полипрагмазия, а также множественные сопутствующие заболевания.

Наличие коморбидной патологии может ограничивать применение некоторых вариантов лечения. Так, например, пациенты с тяжелой почечной

недостаточностью не могут получать полные дозировки леналидомида, а у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом терапия высокими дозами глюкокортикоидов может послужить причиной жизнеугрожающих осложнений. Сопутствующая патология может стать причиной повышенной частоты инфекционных осложнений.

Прогностические модели стратификации риска пациентов с множественной миеломой многочисленны, но не универсальны. Многие из них сложны в употреблении и расчете, а также невозможны к применению в реальной клинической практике. Разработка алгоритмов, разделяющих пациентов по группам риска в зависимости от степени выраженности сопутствующей патологии, продолжается. Количество публикаций по данной проблеме за последние 5 лет увеличилось в несколько раз.

Однако по-прежнему остается нерешенным вопрос о необходимости персонализировать терапию пациентов с множественной миеломой в зависимости от коморбидности. Основные клинические рекомендации (NCCN, ESMO, НГО) не учитывают особенности сопутствующей патологии у конкретного больного.

В связи с этим актуальным представляется разработка прогностической шкалы множественной миеломы, основанной на пациент-связанных факторах риска. Логичным результатом данной работы представляется создание прогностической модели, конечной целью которой служила бы персонализация терапии пациентов с множественной миеломой. Поэтому диссертационная работа Михайлова Евгения Сергеевича представляется актуальной.

Цель исследования поставлена четко - на основании оценки влияния сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой разработать прогностическую модель стратификации риска множественной миеломы для персонификации терапии в условиях реальной клинической практики.

Задачи исследования конкретны, достаточны для достижения поставленной цели, что позволяет выполнить стратификацию риска больных с множественной миеломой и разработать подходы к персонализированной терапии.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Научная новизна работы представлена данными по механизмам влияния сопутствующей патологии на результаты терапии пациентов с множественной миеломой. Было показано, что увеличение частоты инфекционных осложнений и интервалов между курсами способствует снижению показателей выживаемости. Автором было проанализировано сразу пять широко используемых индексов коморбидности, среди которых два (Фрайбург и Чарльсон) продемонстрировали свою прогностическую значимость. Автором впервые было продемонстрировано влияние сопутствующей патологии на результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В результате была разработана прогностическая модель, которая может быть использована в реальной клинической практике для стратификации больных с множественной миеломой и персонификации терапии. Практическая значимость сомнений не вызывает. Разработанный алгоритм позволит индивидуализировать терапию пациентов с множественной миеломой в зависимости от группы риска путем снижения интенсивности химиотерапевтических режимов с целью соблюдения тайминга лечения и снижения количества осложнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и научная новизна

Степень достоверности проведенных исследований основана на репрезентативной выборке пациентов, включенных в исследование, а также на использовании адекватных современных методов статистической

обработки полученных данных, соответствующих поставленным целям и задачам. Обсуждение результатов исследования было представлено на ключевых отечественных и мировых конгрессах и научно-практических конференциях, а также публикациях в рецензируемых изданиях, что подтверждает новизну и достоверность.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Михайлова Е.С. построена по классическому типу, изложена на 170 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, главы собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 32 рисунка и 11 таблиц. Список литературы содержит 261 источник, в том числе 22 отечественных и 239 зарубежных.

Во введении представлена актуальность исследования, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна и практическая значимость исследования. Глава содержит сведения о положениях, выносимых на защиту, о степени достоверности и апробации результатов.

Обзор литературы широко освещает проблематику терапии множественной миеломы, современных трендах в лечении данной патологии, в том числе сведения о первой линии терапии множественной миеломы, лечении рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы, а также данные о перспективных методах лечения данной патологии.

В обзоре литературы подробно изложены сведения о методах количественной оценки сопутствующей патологии, приводятся данные о

широко применяемых индексах коморбидности, перспективах изучения данной проблемы. Отдельно приводятся данные о современной представлении о персонализации терапии пациентов с множественной миеломой.

В главе «Материалы и методы» автором представлены данные о пациентах, включенных в исследование. Это 240 пациентов с множественной миеломой. В главе подробно приведена характеристика больных, включенных в исследование, подробно изложена методология оценки сопутствующей патологии. Отдельный подраздел посвящён подробному расчету индексов коморбидности, оцениваемых в настоящем исследовании. Глава завершается описанием статистических методов обработки полученных данных.

Третья глава подробно освещает результаты, полученные в ходе проведенного исследования. Данный раздел состоит из четырех подразделов.

Первый подраздел описывает частоту сопутствующих заболеваний в исследуемой популяции. В структуре сопутствующей патологии наиболее распространенными были заболевания сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, верхних отделов ЖКТ, опорно-двигательной системы, нарушения метаболизма. Самым частым заболеванием была артериальная гипертензия. Все группы сопутствующих заболеваний объединяла тенденция к увеличению частоты по мере увеличения возраста.

Второй подраздел главы «Результаты» посвящён влиянию отдельных сопутствующих заболеваний на прогноз. Было выявлено, 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, анамнез ОНМК с резидуальным неврологическим дефицитом, а также осложненный сахарный диабет. Приведены также данные по влиянию отдельных сопутствующих заболеваний на время до второй линии терапии, частоту инфекционных

осложнений, а также влияние на увеличение интервалов между циклами терапии.

Далее в работе проведен анализ существующих индексов коморбидности – Фрайбург, Чарльсон, Каплан-Фейнштейн, Сатариано и CIRS. Было показано, что индексы коморбидности Фрайбург и Чарльсон наиболее эффективны в прогнозировании снижения показателей общей выживаемости и времени до второй линии терапии. Кроме того, пациенты высокой группы риска при расчете данных индексов имели более высокую частоту инфекционных осложнений, а также им чаще требовалась отсрочка очередного курса терапии.

Последний подраздел главы «Результаты» посвящен разработке алгоритма стратификации риска больных с множественной миеломой на основании проведенного многофакторного анализа. Были выделены 5 ассоциированных проблем, а именно возраст старше 70 лет, ожирение 2-3 степени, хроническая болезнь почек С4-5, ХОБЛ с ОФВ1 ниже 80%, а также язвенная болезнь желудка. На основании регрессионного анализа создана прогностическая модель, стратифицирующая больных по группам риска в зависимости от количества заболеваний из пяти вышеуказанных. Данная шкала оказалась эффективна в прогнозировании общей выживаемости, времени до второй линии терапии, а также продемонстрировала свою эффективность в прогнозировании частоты инфекционных осложнений в период миелотоксического агранулоцитоза послед выполнения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

В главе «Заключение» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сравнивает их с данными литературы.

Выводы хорошо сформулированы, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Диссертация написана литературным языком, хорошо иллюстрирована. Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 17 страницах машинописного текста, дополненного иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. В автореферате в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы работы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Личный вклад автора не вызывает сомнений.

При безусловной значимости выполненного исследования в рамках дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. По Вашему мнению, насколько валидны сочетания, определяющие суммы баллов, например, 2 (общий) при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – комбинация возраста и язвенной болезни по сравнению с инфарктом миокарда и сахарным диабетом?
2. Насколько значима интенсивность терапии алкилирующими препаратами на оценку прогноза, например, при ауто-ТГСК и назначении схем цитостатической терапии?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Михайлова Евгения Сергеевича «Влияние сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача по персонализации терапии и стратификации риска больных с множественной миеломой в зависимости от степени выраженности сопутствующей патологии. Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г., №1168 от 01 октября 2018 г., а ее автор Михайлов Евгений Сергеевич заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови

Официальный оппонент:

Заместитель директора по трансплантации – врач-гематолог клиники научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им.акад. И.П. Павлова» Минздрава России д.м.н., профессор (14.00.29 – Гематология и переливание крови, 14.00.09 – Педиатрия)



Зубаровская Л.С.

Контактные данные:

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8,

Контактный телефон: +7(812) 338-62-62

Эл. адрес: zubarovskaya_ls@mail.ru

