



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

443099, РФ, г. Самара,
ул. Чапаевская, 89
тел.: +7 (846) 374-10-01
тел./факс: +7 (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

26.11.2021

№ 1230/109-23-4837

На № _____

от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Самарский
государственный медицинский

университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
профессор РАИНА В. Колсанов



26 » ноября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного бюджетного учреждения
высшего образования «Самарский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о
научно-практической ценности диссертации Салогуб Галины Николаевны
на тему «Множественная миелома: молекулярно-генетические аспекты,
лечение, прогноз», представленной на соискание ученой степени доктора
медицинских наук
по специальности 14.01.21 Гематология и переливание крови

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими
отраслями науки и практической деятельности**

Множественная миелома (ММ) составляет примерно 1% злокачественных
новообразований и 12% от всех злокачественных опухолей системы крови с
частотой 2,78 на 100 000 населения РФ, а смертность от нее составляет более

2000 пациентов в год. Выживаемость при данной патологии значительно улучшилась за последнее десятилетие, однако в то время как у некоторых пациентов достигается длительная ремиссия, а в редких случаях даже излечение, прогноз по-прежнему остается неблагоприятным. Хотя терапевтические стратегии адаптированы к возрасту, почечной функции и сопутствующим заболеваниям уже давно, почти все пациенты с множественной миеломой в настоящее время получают сходное лечение, независимо от их категории риска.

Множественная миелома, вероятно, является опухолью с наиболее описанными прогностическими параметрами к которым можно отнести: факторы, связанные с пациентами, опухолевой нагрузкой, собственно клеточными особенностями и смешанные факторы. В первой категории решающим фактором является возраст и сопутствующие заболевания и индекс коморбидности, определяющие возможности терапевтической интенсификации. Факторами, связанными с опухолевой нагрузкой, являются анемия, тромбоцитопения, повышенный уровень β 2-микроглобулина и лактатдегидрогеназы. Цитогенетические и молекулярные аномалии принадлежат к категории факторов, связанных с внутренними клеточными характеристиками опухоли, наряду с высоким индексом пролиферации плазматических клеток, а также развитие лейкоза и экстрамедуллярные проявления. Наконец, некоторые факторы неблагоприятного прогноза связаны как с пациентом, так и опухолью, такие как гипоальбуминемия, почечная недостаточность и, что немаловажно, неудовлетворительный ответ на лечение. Среди всех прогностических факторов генетические аномалии и реакция на лечение являются самыми надежными. Это показывает, что риск — это динамическое понятие; реальность такова, что мы, вероятно, не учтем влияния факторов клonalной архитектуры, эпигенетики, иммунной микросреды и многие другие, которые мы в настоящее время не принимаем во внимание из-за недостатка знаний. Определение риска развивается с появлением новых методов лечения. Крайне важно выбрать терапевтическую стратегию для персонализированного терапевтического

вмешательства.

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, таких как ингибиторы протеасом 2 поколения и моноклональных антител, схемы полихимиотерапии на основе ингибитора протеасом I поколения остаются актуальными как в лечении впервые выявленной множественной миеломы, так и рецидивов/резистентных форм заболевания.

Развитие современных методов диагностики, включая молекулярно-генетические, позволяет выявить новые факторы прогноза и создать системы стратификации риска, позволяющие индивидуализировать терапию пациентов с миеломой.

Дополнительную характеристику заболевания позволяет получить оценка экспрессии поверхностных маркеров опухолевых клеток с использованием мультипараметрической проточной цитометрии (ПЦМ). Установленные связи между особенностями иммунофенотипа миеломных клеток и клиническими проявлениями заболевания, рядом генетических аномалий и ответом на противомиеломную терапию до настоящего времени не учитываются в системах прогнозирования.

Таким образом, несмотря на наличие большого количества работ, посвященных исследованию прогностических факторов и методов лечения ММ, многие вопросы, касающиеся фенотипических особенностей опухолевой популяции при ММ, полученных с использованием проточной цитометрии, их связи с цитогенетическими и клиническими проявлениями заболевания, а также ответом на терапию бортезомиб-содержащими режимами полихимиотерапии остаются нерешенными, что обуславливает актуальность данной работы. Поставленные задачи направлены на решение важной проблемы практического здравоохранения, заключающейся в повышении эффективности терапии пациентов с множественной миеломой. Тема диссертационного исследования полностью соответствует избранной отрасли науки и практической деятельности.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертационная работа имеет неоспоримую научную новизну и практическую значимость. В результате проведенного комплексного клинического и молекулярно-генетического обследования и последующего длительного проспективного наблюдения больных с множественной миеломой автором установлены факторы неблагоприятного течения заболевания, получены новые данные об особенностях иммунофенотипа миеломных клеток у больных с различными клиническими и лабораторными характеристиками заболевания, определены особенности фенотипа, характерные для наиболее тяжелых стадий на этапе диагностики и низкая общая выживаемость.

Впервые определены влияющие на выживаемость пациентов пороговые значения количества плазматических клеток костного мозга, при которых увеличивается вероятность летальных исходов.

На основании результатов диссертационного исследования впервые показано, что терапия с включением бортезомиба и аутологичной трансплантации стволовых клеток сопровождается изменениями фенотипа плазматических клеток костного мозга, а также разработана прогностическая иммунофенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска.

Выводы и рекомендации диссертационной работы имеют важное значение как для науки, так и для клинической деятельности.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 357 страницах печатного текста, состоит из введения, восьми глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 49 таблиц, 103 рисунка. Указатель литературы включает 572 источника, из которых

547 – зарубежных авторов и 25 отечественных.

Введение посвящено актуальности и степени разработанности темы, описанию поставленных целей и задач, методологии и методам исследования, положениям, выносимым на защиту, степени достоверности и обоснованности результатов исследования, реализации и внедрения результатов исследования, аprobация результатов исследования.

Первая глава включает обзор литературы, анализ опубликованных данных по теме диссертации. Автор подробно описывает современное понимание проблемы, детальный обзор современных методов лечения множественной миеломы, включая аутологичную трансплантацию стволовых периферических клеток крови, опубликованные данные результатов не только клинических исследований, но и результаты, полученные в реальной клинической практике. Далее изложены данные литературы о иммунологических, цитогенетических и иммунофенотипических особенностях патологии и их прогностическом значении. Отдельный раздел посвящен прогностическим системам и маркерам прогноза. Обобщая нерешенные вопросы, автор делает вывод об актуальности клинического исследования. Во второй главе представлены характеристика включенных в исследование пациентов, дизайн диссертационного исследования, методы исследования и статистический аппарат для получения заключений и выводов. Третья глава посвящена результатам и сравнению лечения пациентов с впервые выявленной и рецидивами/резистентной формой заболевания с включением протеасомного ингибитора I поколения и иммуномодулирующих препаратов, в том числе с применением высокодозной терапии и аутологичной трансплантации. В четвертой главе представлены результаты влияния на результаты терапии возраста пациентов, общесоматического статуса и различных стадий заболевания в соответствии с основными системами стадирования. В главе 5 соискатель анализирует иммунологический профиль пациентов и его связь с поражением почек, а также их влияние на эффективность терапии пациентов с впервые выявленной множественной

миеломой бортезомиб-содержащими режимами химиотерапии. Автор установил, что на результаты данной терапия не оказывает существенного влияния иммунологический тип заболевания и она высокоэффективна у подавляющего числа пациентов. В шестой главе приведены результаты цитогенетического исследования и проанализировано влияние отдельных генетических аберраций и их комбинаций в соответствии с существующими группами риска на результаты терапии. Отмечено, что генетические аберрации чаще выявляются у пациентов с числом плазматических клеток в аспирате костного мозга более 35%, а аутологичная трансплантация не влияет на результаты лечения больных без выявленных генетических аберраций. В 7 главе подробно описаны результаты, полученные с использованием проточной цитометрии клеток костного мозга больных множественной миеломой. Продемонстрировано влияние количества и иммунофенотипа плазматических клеток на клинико-лабораторные и генетические особенности заболевания и результаты терапии. Тщательно проанализированы изменения иммунофенотипа опухолевых клеток на фоне проводимой терапии и на различных уровнях ответа. Соискателем проведена оценка изменения субпопуляций плазматических клеток и минимальной остаточной болезни у больных на фоне терапии бортезомиб-содержащими режимами. В главе 8 на основании многофакторного анализа всех данных предлагаются клинические, молекулярно-биологические и иммунофенотипические предикторы эффективности терапии на основе протеасомного ингибитора бортезомиба. В заключении автор анализирует полученные результаты с литературными данными.

Полученные соискателем результаты не противоречат ранее опубликованным в зарубежной литературе материалам, а в значительной мере их дополняют и открывают новые направления для научного поиска новых подходов к диагностике и лечению пациентов с множественной миеломой.

Выводы и практические рекомендации логичны, обоснованы, следуют из содержания представленных результатов и полностью соответствуют

поставленным целям и задачам.

Текст диссертации отличается логичностью и последовательностью изложения, написан хорошим литературным языком, полноценно передает содержание работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты диссертации, практические рекомендации, полученные на основании исследования, рекомендуется внедрять в работу гематологических отделений больниц и поликлиник практического здравоохранения.

Теоретические положения работы целесообразно использовать в учебном процессе при подготовке врачей по специальности внутренние болезни, гематология, клиническая лабораторная диагностика.

Результаты исследования не только расширяют знания о патогенезе заболевания, но и могут послужить основой для дальнейших научно-исследовательских направлений.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Салогуб Г.Н. грамотно спланирована, выполнена на высоком методическом уровне с решением всех задач исследования и достижением поставленной цели. Достоверность научных положений и выводов определяется достаточным количеством материала, длительным периодом наблюдения, объемом полученных данных. На основании обобщения имеющегося опыта и литературных данных были выбраны молекулярно-генетические, иммунологические исследования, прогностические системы, применение которых позволило расширить спектр прогностических факторов,

влияющих на эффективность терапии больных множественной миеломой.

Для достижения поставленной цели было обследовано 218 пациентов с диагнозом множественная миелома, которые находились на лечении и наблюдались в течение до 189 мес. от начала терапии. Массив исходных данных содержал более 112 показателей, описывающих клинические характеристики, программы химиотерапии, лабораторные и инструментальные показатели. В период динамического наблюдения за больными проводилось контрольное обследование, которое включало в себя повторение 66 исходных показателей для оценки ответа на терапию и оценку течения заболевания. Всего было проанализировано более 54 000 показателей.

В работе использованы клинико-лабораторные, морфологические, иммунологические, цитогенетические, иммунофенотипические, рентгенологические и статистические методы исследования. Набор использованных методов исследования соответствует современному методологическому уровню обследования пациентов с множественной миеломой.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета STATISTICA for Windows (версия 10), отвечает поставленной цели и задачам исследования.

Поставленные диссертантом задачи полностью раскрыты, выводы являются обоснованными и полностью соответствуют содержанию работы.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских с международным участием и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ (из них 16 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России).

Автореферат соответствует основным положениям, изложенным в работе, и отвечает действующим требованиям, предъявляемым к оформлению. В нем в полной мере отражены результаты исследования.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату, которые бы повлияли на позитивную оценку данной работы, нет.

При публичной защите диссертации целесообразно заслушать ответы на следующие вопросы:

- 1) В каких случаях, по Вашему мнению, более целесообразно назначение в первой линии терапии больных множественной миеломой схемы VCD, а в каких случаях VRD?
- 2) В каких случаях, по Вашему мнению, более целесообразна замена первой линии бортезомиба на другие ингибиторы протеасом, а также добавление к лечению ингибиторами протеасом моноклональных антител?

Заключение

Диссертационная работа Салогуб Галины Николаевны «Множественная миелома: молекулярно-генетические аспекты, лечение, прогноз», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научной проблемы по совершенствованию прогностических критериев ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами химиотерапии на основе комплексной оценки различных факторов прогноза, в том числе молекулярно-биологических, имеющая важное значение для современной онкогематологии.

По своей актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала диссертационная работа Салогуб Галины Николаевны полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842

(ред. от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских медицинских наук по специальности 14.01.21 - Гематология и переливание крови.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии (протокол № 4 от «22» ноября 2021 г.).

Заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ,
лауреат премии Правительства РФ,
главный внештатный гематолог
Минздрава Самарской области,
директор НИИ гематологии, трансфузиологии
и интенсивной терапии СамГМУ
д.м.н., профессор
(шифр специальности
14.00.06 – кардиология),

Игорь Леонидович Давыдкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Электронная почта: info@samsmu.ru. Телефон: +7 (846) 374-10-01. Сайт: <http://www.samsmu.ru>.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

ВЕРНО:
Подлинник документа находится
в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Начальник управления кадров

• 26 • 2021 г.

