

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента Виноградовой Юлии Николаевны  
на автореферат диссертации Салогуб Галины Николаевны «Множественная  
миелома: молекулярно-генетические аспекты, лечение, прогноз», представленной на  
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

14.01.21 – гематология и переливание крови

Множественная миелома (ММ) составляет примерно 1% злокачественных новообразований и 12% от всех злокачественных опухолей системы крови. В России регистрируется более 3848 новых случаев ММ с частотой 2,78 на 100 000 населения, а смертность составляет 2180 пациентов в год. Увеличение общей выживаемости (ОВ) больных ММ обусловлено, в частности, внедрением программ химиотерапии на основе протеасомного ингибитора I поколения бортезомиба и более широким использованием высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи в лечении, показатели ОВ пациентов с ММ значительно отстают от ожидаемой выживаемости общей популяции. Использование стандартной терапевтической тактики не всегда приводит к оптимальным результатам у конкретного больного, что может быть связано с гетерогенностью ММ. Более того, показано, что с изменением программ лечения пациентов может изменяться и прогностическое значение ряда параметров систем стадирования как, например, некоторых цитогенетических аномалий. Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов диктует необходимость выявления дополнительных прогностических факторов для персонализированного лечения, а также необходимость оценки факторов прогноза на фоне однотипной терапии для выбора оптимальных программ и оптимизации системы прогноза при минимальной простоте и эффективности использования в обычной клинической практике.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается на значительном контингенте больных (218 пациентов), современными методами исследования, аргументированностью научных положений, корректным анализом результатов. Последние доложены на научно-практических конференциях различных уровней; отражены в 39 печатных работах, 16 из которых – в журналах, определенных перечнем ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научная новизна исследований не вызывает сомнений. По результатам выполнения диссертационной работы установлены факторы неблагоприятного течения ММ (наличие плазмоцитом, почечная дисфункция, генетические aberrации высокого риска, высокая

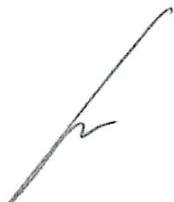
степень инфильтративного поражения костного мозга и особенности иммунофенотипа плазматических клеток), предложен расчет опухолевой нагрузки на основании числа плазматических клеток костного мозга по данным световой микроскопии и проточной цитометрии. Впервые установлено, что у пациентов с ММ и генетической аберрацией del(17p) вероятность наличия плазмоцитом в 5 раз выше, чем у больных ММ без данной генетической аберрации. Получены новые данные о влиянии пороговых значений количества плазматических клеток костного мозга на выживаемость пациентов. Установлено, что общая и беспрогрессивная выживаемость больных ММ, эффективность терапии бортезомиб-содержащими режимами зависят от особенностей иммунофенотипа миеломных клеток, наиболее тяжелые стадии заболевания на этапе диагностики и низкая общая выживаемость характерны для пациентов с иммунофенотипом плазматических клеток CD45<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>. На основании полученных результатов разработана прогностическая иммунофенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска, а также установлено, что терапия индукции бортезомиб-содержащими режимами химиотерапии и проведение аутологичной трансплантации стволовых клеток приводят к увеличению соотношения количества нормальных плазматических клеток к общему числу плазматических клеток костного мозга.

Практическую значимость исследования обуславливают установленные автором данные о факторах, в наибольшей степени влияющих на ОВ пациентов ММ, получающих терапию на основе бортезомиба, а также - неудовлетворительного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами. Обоснованы персонифицированный подход к выбору тактики ведения пациентов ММ и целесообразность использования иммунофенотипической шкалы комплексной оценки прогностического риска. Оригинальная трактовка результатов проточной цитометрии клеток костного мозга с дальнейшим использованием пороговых значений количества плазматических клеток костного мозга позволила выделить группу больных высокого риска неблагоприятного ответа на терапию бортезомиб-содержащими режимами.

Таким образом, диссертационная работа Салогуб Галины Николаевны «Множественная миелома: молекулярно-генетические аспекты, лечение, прогноз» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, выполненная под научным консультированием доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Шляхто Евгения Владимировича, является самостоятельным, законченным, научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научная проблема – выявление иммунологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических факторов, определяющих

особенности течения, эффективность терапии и прогноз у больных множественной миеломой для усовершенствования персонифицированной терапии. При этом данное исследование по своей актуальности и научно-практической значимости полностью соответствует требованиям ВАК п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года, № 335, и от 2 августа 2016 года, № 748), предъявляемым к докторским диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Доктор медицинских наук, доцент,  
руководитель отдела  
лучевых и комбинированных методов лечения  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Российский научный центр радиологии  
и хирургических технологий  
имени академика А.М. Гранова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



Виноградова Юлия Николаевна

Подпись д.м.н., доцента Виноградовой Ю.Н. заверяю  
Ученый секретарь Центра  
доктор медицинских наук



Бланк Ольга Алексеевна



197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70  
Тел.: +7 (812) 596-84-62; E-mail: info@rrcrst.ru