

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Луговской Светланы Алексеевны на диссертацию Давыдовой Юлии Олеговны «Имунофенотипическая оценка дисмиелопоэза у больных миелодиспластическими синдромами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют гетерогенную группу клональных заболеваний крови, в диагностике которых используется комплекс различных лабораторных технологий, направленных на исключение вторичных реактивных изменений и уточнение варианта МДС. Основным проявлением МДС являются цитопении (анемия, нейтропения и/или тромбоцитопения), которые сопровождают широкий спектр других гематологических и негематологических заболеваний. Для исключения или подтверждения диагноза МДС используют морфологическое, цитохимическое и цитогенетическое исследования костного мозга. С целью повышения эффективности диагностики МДС также применяют FISH-исследование с использованием зондов к наиболее часто встречающимся при МДС абберрациям и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата. Несмотря на многочисленность используемых лабораторных технологий, в ряде случаев, особенно при отсутствии типичных цитогенетических аномалий и минимальных признаков дисмиелопоэза, требуется внедрение дополнительных исследований, среди которых наиболее доступным является метод проточной цитометрии. Актуальность работы заключается в том, что

автор провел сравнительный анализ различных подходов цитометрической оценки дисмиелопоэза, сопоставил прогностические цитометрические шкалы в разных подгруппах МДС, выделил группу пациентов с подозрением на МДС, которым целесообразно выполнять исследование методом проточной цитометрии.

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

Достоверность результатов достигнута за счет достаточно большой выборки пациентов. В работу включено 102 пациента с МДС и 83 пациента с цитопениями, не связанными с МДС (группа сравнения). Кроме того, в исследование включено 35 здоровых доноров аллогенного костного мозга. Анализ результатов выполнен с помощью адекватно подобранных методов статистической обработки данных. Научные положения, вынесенные на защиту, базируются на существующих данных и подтверждены полученными результатами. Сделанные выводы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют содержанию работы.

Научная новизна

В выполненной Давыдовой Юлией Олеговной диссертационной работе была подобрана оригинальная панель моноклональных антител с учетом конфигураций используемого проточного цитометра и рекомендаций европейского общества по изучению лейкозов (ELN) по исследованию МДС методом проточной цитометрии. Было проанализировано достаточное количество образцов костного мозга здоровых доноров, что является важным для получения собственных референсных интервалов для изучаемых цитометрических параметров.

Впервые было проведено сравнение трех цитометрических шкал дисмиелопоэза, определена их чувствительность и специфичность. Автором было показано, что в первичной диагностике целесообразно применять объединенную шкалу «Ogata-Wells», которая отличалась самой высокой чувствительностью и специфичностью (87,3% и 87,6%, соответственно), и

позволила выявить признаки наличия МДС даже у пациентов без типичных цитогенетических аномалий, избытка бластов и кольцевых сидеробластов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автором впервые проведено иммунофенотипическое исследование с использованием проточной цитометрии, в рамках которого выявлено, что у пациентов с МДС имеется взаимосвязь между иммунофенотипическими аномалиями предшественников гемопоэза, нейтрофилов и моноцитов с нозологическими вариантами МДС и разными цитогенетическими абберациями. Использование цитометрических шкал вносит существенный дополнительный вклад в диагностику МДС.

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Ценность для науки и практики

Полученные в диссертационной работе результаты позволяют рекомендовать проведение иммунофенотипической оценки дисмиелопоэза по объединенной цитометрической шкале при затруднениях в верификации диагноза МДС, особенно в случаях без выраженного дисмиелопоэза, как в цитологических, так и гистологических препаратах костного мозга, и отсутствии цитогенетических аномалий.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Полученные результаты представлены на профильных научных конференциях.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Давыдовой Юлии Олеговны построена по стандартному типу, оформлена в соответствии с требованиями

государственного стандарта, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и обсуждения заключения, выводов, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений. Работа изложена на 162 страницах, содержит 32 таблицы и 46 рисунков. Обращает на себя внимание детализованное, последовательное и логичное изложение работы.

Во введении показана актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи, научная новизна, определены положения, выносимые на защиту, описана структура диссертации.

В литературном обзоре автором сделан подробный анализ данных отечественной и зарубежной литературы. Изложены основные рекомендации по диагностике МДС с помощью базовых лабораторных методов исследования, а также описаны трудности, требующие дифференциальной диагностики МДС с другими заболеваниями. Подробно описаны иммунофенотипические aberrации, которые можно обнаружить у пациентов с МДС в основных клеточных компартментах костного мозга. Представлена информация об основных цитометрических шкалах дисмиелопоэза. Логическое изложение материала позволило автору убедительно обосновать научную и практическую значимость проведенного исследования.

В главе «Материалы и методы» содержится характеристика пациентов, включенных в исследование, и подробное описание применяемого метода проточной цитометрии, что позволяет представить объем выполненной работы и тщательность проведенного анализа. Методы статистической обработки данных адекватны и соответствуют поставленным задачам.

Результаты и обсуждение описаны в одной главе, в которой подробно представлены полученные данные и проведен их детальный разбор. Одним из достоинств работы является детальный разбор примеров клинических случаев, сопровождающийся иллюстрациями цитометрических графиков.

В главе представлено подробное описание частоты встречаемости цитометрических аномалий при разных вариантах МДС и в группе сравнения,

сопоставление собственных результатов с результатами работ зарубежных коллег. С учетом проанализированных многочисленных цитометрических параметров получены баллы по трем цитометрическим шкалам дисмиелопоэза. Рассчитаны статистические показатели эффективности диагностического теста, в результате чего показано, что оптимальной является объединенная шкала «Ogata-Wells». Важным фрагментом диссертации является сопоставление результатов цитометрического анализа с результатами цитологического, гистологического и цитогенетического исследований. Автор подчеркивает, что не существует одного цитометрического признака, достаточного для диагностики МДС, поэтому необходимо использовать сложный алгоритм оценки всех ростков миелопоэза.

Все использованные сокращения приведены списком в конце текста. Список литературы состоит из 13 отечественных и 84 зарубежных источников.

Результаты, полученные в процессе выполнения диссертационной работы, внедрены в практическую деятельность лаборатории иммунофенотипирования крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет, работа заслуживает положительной оценки.

Обоснованность положений диссертации

Достоверность и обоснованных выводов, представленных в диссертационной работе Давыдовой Юлии Олеговны, не вызывает сомнений, так как они основаны на результатах, полученных на достаточном объеме материала с использованием современной методологической базы. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации. Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Заключение

Диссертационная работа Давыдовой Юлии Олеговны на тему «Иммунофенотипическая оценка дисмиелопоэза у больных миелодиспластическими синдромами», выполненная под руководством д.м.н. Паровичниковой Елены Николаевны и к.м.н. Гальцевой Ирины Владимировны, является завершенной научно-квалификационной работой имеющей существенное практическое значение для клинической гематологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней №842 от 24 сентября 2013 г., в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 28 августа 2017 года №1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней». Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

доктор медицинских наук (14.00.46), профессор,
профессор кафедры клинической
лабораторной диагностики
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования»
Минздрава России



Луговская С.А.

Почтовый индекс: 125993

Адрес: г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

e-mail института: rmapo@rmapo.ru

тел: +7 (499) 252-21-04

сайт института: <http://www.rmapo.ru>

Подпись д.м.н., профессора С.А. Луговской заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Дата 16.06.2020 г.



Савченко Л.М.