



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России)

Кафедра гематологии, трансфузиологии, трансплантологии
Факультета послевузовского образования

ул. Льва Толстого, дом 6-8, Санкт-Петербург, 197022
тел.: (812) 338-78-95, факс: (812) 338-66-02;
e-mail: info@lspbgmu.ru, сайт: www.lspbgmu.ru

В диссертационный совет Д208.135.01
при федеральном государственном
бюджетном учреждении «Национальный
медицинский исследовательский центр
гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации по
адресу: 125167 г. Москва, Новый Зыковский
проезд, д. 4.

Отзыв на диссертационную работу
Давыдовой Юлии Олеговны

ОТЗЫВ

кандидата медицинских наук, доцента кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО с курсом детской онкологии, руководителя отдела онкологии, гематологии и трансплантологии клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России Морозовой Елены Владиславовны на диссертационную работу Давыдовой Юлии Олеговны на тему «Иммунофенотипическая 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 диссертационного исследования

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа клональных заболеваний с поражением гемопоэтической стволовой клетки крови, в основе которых лежат соматические мутации различных генов и/или эпигенетической

регуляции, индуцированной нарушением микроокружения, а также нарушения в иммунной системе противоопухолевого надзора. В Европе и Соединенных Штатах Америки заболеваемость составляет около 5 случаев на 100 000 человек в год в общей популяции, но увеличивается до 20-50 случаев на 100 000 человек в год после 60 лет. Это означает, что в Европе ежегодно диагностируют примерно 25 000 новых случаев. Кроме того, учитывая неуклонное «старение» населения Европы, полагают, что число пациентов с МДС в ближайшие десятилетия будет лишь возрастать. Эти данные свидетельствуют о том, что проблемы диагностики и лечения пациентов с МДС являются одними из наиболее актуальных вопросов для гематологов и врачей других специальностей. МДС является уникальной моделью для изучения канцерогенеза. У многих пациентов развитию МДС предшествует период цитопений неясного значения, обусловленных появлением ассоциированных с возрастом соматических мутаций и являющихся предиктором повышенного риска развития лейкоза. Результатом этого является увеличение пролиферации, нарастание неэффективного клонального и угнетение нормального гемопоэза и, на конечных этапах, нарушение дифференцировки, что приводит к накоплению бластов и риску трансформации в острый лейкоз. Развитию МДС у детей и молодых взрослых предшествует генетическая (врожденная) предрасположенность, в связи с чем приобретают особую ценность методики по молекулярной диагностике указанных состояний.

Выбор терапевтической тактики при МДС основан на определении группы риска заболевания, что требует комплексной морфологической, цитогенетической и молекулярной диагностики и, как было доказано Юлией Олеговной Давыдовой, иммунофенотипирования клеток крови. Также следует отметить, что на текущий момент в клинической практике не утверждены единые алгоритмы диагностики для пациентов с МДС.

Актуальность диссертационной работы Давыдовой Юлии Олеговны на тему «Имунофенотипическая оценка дисмиелопоэза у больных миелодиспластическими синдромами» не вызывает сомнений.

Значительную ценность представляют данные об использовании метода иммунофенотипирования у пациентов с дисмиелопоэзами для проведения дифференциальной диагностики различных форм изучаемой нозологической группы. Одним из недостатков метода проточной цитометрии, в том числе ограничивающим широту его практического использования, является низкая стандартизация в связи с отсутствием единого универсального диагностического критерия, патогномоничного для МДС. Этот же факт требует осторожной интерпретации данных существующих в настоящее время диагностических и прогностических цитометрических шкал при первичной диагностике МДС.

В России подобное исследование ранее не проводилось. Международные данные носят ограниченный характер. Таким образом, актуальность диссертационной работы Давыдовой Ю.О., посвященной изучению иммунофенотипической оценки дисмиелопоэза, представляется несомненной.

Цель и задачи исследования сформулированы четко, являются обоснованными и актуальными.

Научная новизна результатов, выводов и практических рекомендаций

Впервые в отечественной литературе при непосредственном участии автора на основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики, подобрана собственная панель моноклональных антител, которая позволила изучить профиль иммунофенотипических aberrаций у пациентов с разными нозологическими вариантами МДС, имеющих различные цитогенетические аномалии и относящиеся по прогнозу к группам низкого, промежуточного 1 и 2 и высокого риска.

На основе работы, проведенной Давыдовой Ю.О., впервые на территории РФ выполнен сравнительный анализ трех цитометрических шкал дисмиелопоэза и изучена их диагностическая ценность. Автором показано, что объединенная шкала «Ogata-Wells» имеет оптимальные показатели чувствительности и специфичности, и позволяет выявить диагностические критерии МДС у пациентов, у которых верификация диагноза затруднена (без типичных цитогенетических аномалий, избытка бластов и кольцевых сидеробластов).

Степень достоверности результатов проведенного исследования не вызывает сомнения. Проанализированы группы пациентов статистически значимого размера для обоснования достоверности результатов. Размеры выборки диссертационной работы сравнимы с опубликованными результатами наиболее крупных зарубежных исследований, посвященных тематике дисмиелопоэза. При анализе данных были использованы корректные методы статистической обработки, адекватные сформулированным задачам.

Практическая значимость работы и рекомендации по использованию результатов диссертации

Проведенное исследование имеет большую научную и практическую ценность.

В работе предложена оригинальная концепция диагностики и персонализированной терапии МДС на основе оценки молекулярно-генетических особенностей гемопоэза и иммунологической характеристики периферической крови.

Диссертантом убедительно продемонстрировано, что применение в клинической практике иммунофенотипической оценки дисмиелопоэза по объединенной цитометрической шкале обосновано при затруднениях в верификации МДС.

Разработанные в исследовании алгоритмы диагностического поиска у пациентов с МДС могут использоваться в практике гематологических клинических отделений, профильных лабораторий и на циклах усовершенствования по специ-

альности гематология в рамках дополнительного послевузовского образования. В ближайшее время, в связи с доказанной корреляцией индекса иммунофенотипирования с группой риска по IPSS, полученные результаты могут раскрыть новые перспективы для использования иммунофенотипического исследования у пациентов с МДС до и после алло-ТГСК, как было показано в работе Wells D.A. et al (Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation Denise A. Wells, Martin Benesch, Michael R. Loken, Carlos Vallejo, David Myerson, Wendy M. Leisenring, and H. Joachim Deeg Blood. 2003;102:394-403)

Таким образом, работа Давыдовой Юлии Олеговны безусловно является практически значимой для науки и нужд практического здравоохранения.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, включая 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Основные положения диссертации неоднократно докладывались и обсуждались на профильных научных конференциях.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 162 страницах, содержит 46 рисунков и 32 таблицы. Список литературы состоит из 13 отечественных и 84 цитируемых источников на иностранном языке. Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Ра-

бота написана хорошим литературным языком, отличается ясностью и логичностью изложения.

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

Цель и задачи диссертационного исследования сформированы на основании изучения большого объема литературы. Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Давыдовой Юлии Олеговны, не вызывают сомнений, так как они базируются на достаточном объеме материала с использованием современной методической базы. В общей сложности диссертантом был выполнен анализ данных – 102 пациента с МДС, включая 33 пациента низкого риска, 23 – среднего, 21 – высокого и 19 – очень высокого риска по IPSS-R. В работе использованы современные методы иммунологических исследований и ПЦР для оценки экспрессии отдельных генов. Экспериментальная часть построена логично и не вызывает вопросов. Выводы и практические рекомендации рецензируемого исследования являются полностью обоснованными и соответствуют содержанию работы. Существенных замечаний по экспериментальным подходам, примененным в работе, обоснованию выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Заключение

Диссертационная работа Давыдовой Юлии Олеговны на тему «Иммунофенотипическая оценка дисмиелопоэза у больных миелодиспластическими синдромами» является завершенной научно-квалификационной работой. На основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и клинические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее большое значение для медицины.

Таким образом, диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановлением Правительства РФ от 28 августа 2017 года №1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а ее автор, Давыдова Юлия Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Гематология и переливание крови» (14.01.21).

Морозова Елена Владиславовна,

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета последипломного обучения с курсом детской онкологии, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России



Handwritten signature

Подпись Морозовой Елены Владиславовны заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел.: 8 (812) 338-62-65, факс: 8 (812) 338-62-65, e-mail: bmt-director@1spbgmu.ru, сайт: <https://www.1spbgmu.ru/ru/>