

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Давыдовой Юлии Олеговны на тему «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 диссертационного исследования

Имунофенотипирование клеток крови и костного мозга методом проточной цитометрии нашло широкое применение в диагностике целого спектра гематологических и онкологических заболеваний, включая миелодиспластический синдром (МДС). Необходимость применения проточной цитометрии для диагностики МДС обусловлена тем, что это заболевание характеризуется гетерогенностью клинико-лабораторных проявлений, которые нередко встречаются при других гематологических и негематологических заболеваниях. Пациенты, у которых подозревается МДС, требуют тщательного обследования и динамического наблюдения.

Исключительно важную роль в диагностике МДС играют цитологическое, цитохимическое, гистологическое и цитогенетическое исследования костного мозга. В тоже время одно- и мультилинейные цитопении и признаки дисмиелопоэза могут обнаруживаться при других заболеваниях, а характерные цитогенетические аномалии при МДС в части случаев не могут быть обнаружены. Вследствие этого нередко возникает необходимость в дополнительном лабораторном исследовании. В качестве такого дополнительного критерия может быть применен метод многоцветной

проточной цитометрии. К сожалению, не существует универсального цитометрического критерия, обладающего достаточной значимостью, чтобы безошибочно диагностировать МДС. Существует большое количество иммунофенотипических шкал оценки дисмиелопоэза, которые различаются по количеству исследованных параметров, кластер-дифференцировочных антигенов и форматом заключения. Однозначных данных о применимости этих шкал в первичной диагностике МДС нет. Кроме того при МДС крайне важным является определение риска прогрессирования заболевания, так как это определяет тактику терапии. Известно, что некоторые цитометрические параметры имеют прогностическую значимость. Поэтому исследование применимости метода проточной цитометрии в диагностике МДС является актуальным и вызывает практический интерес.

Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций

Автором диссертации впервые выполнено сравнение диагностической значимости цитометрических шкал дисмиелопоэза и определена оптимальная система, которая выявляет признаки дисмиелопоэза у 94,7% больных МДС с выраженными цитологическими и цитогенетическими признаками дисплазии и у 65,4% больных МДС в наиболее сложной ситуации отсутствия характерных цитологических и цитогенетических изменений.

Представленное исследование позволило более детально охарактеризовать изменения, происходящие с клетками костного мозга при различных вариантах МДС. Впервые была показана взаимосвязь между отдельными цитометрическими абберациями и типом цитогенетических аномалий. При этом отмечено, что высокие баллы по цитометрическим шкалам дисмиелопоэза в большей степени зависят от наличия или отсутствия повышенного количества бластных клеток, чем от особенностей конкретного кариотипа.

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

В процессе диагностического поиска могут возникнуть затруднения в верификации диагноза МДС у некоторых пациентов. Обычно это случаи МДС без избытка бластов, кольцевых сидеробластов, типичных цитогенетических aberrаций и невыраженными признаками дисплазии ростков кроветворения. Проточная цитометрия является дополнительным методом, который позволяет подтвердить наличие МДС с высоким значением специфичности (87,6%).

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 2 печатные работы в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а также 5 тезисных сообщений. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях.

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

Диссертационная работа изложена на 162 страницах компьютерного текста, проиллюстрирована 46 рисунками и 32 таблицами. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка используемой литературы.

Во введении автор представляет актуальность, формулирует цель и задачи, научную новизну, практическое значение проведенного исследования.

В обзоре литературы показано современное состояние проблемы, охвачены все темы, относящиеся к данному исследованию. Дана информация

о классификации МДС, прогностических шкалах и диагностических подходах. Подробно описаны и проанализированы уже проведенные исследования о применении проточной цитометрии в диагностике МДС. Описываются основные цитометрические аномалии, которые можно обнаружить среди клеток-предшественниц, нейтрофилов и моноцитов костного мозга больных МДС. Отечественных публикаций на эту тему немного, поэтому проанализированы преимущественно зарубежные работы. В целом обзор литературы изложен логично, подробно и хорошо освещает рассматриваемую проблему.

Глава, посвященная материалам и методам, написана подробно и дает исчерпывающее представление обо всех использованных методических подходах. Описание применяемой оригинально подобранной панели антител и анализа цитометрических данных говорит о воспроизводимости полученных данных. Представление методики свидетельствует о высоком уровне профессиональной подготовки автора. Экспериментальная часть построена логично, не вызывает вопросов.

Результаты исследования описаны подробно и исчерпывающе. Проведен детальный анализ всех полученных данных, и осуществлено обсуждение результатов с привлечением большого числа литературных данных. В частности показано, что не существует универсального признака, который бы встречался с высокой частотой при всех вариантах МДС и не встречался в группе сравнения. Показано, что для полного изучения признаков дисмиелопоэза необходимо исследовать экспрессию большого количества антигенов в основных клеточных компартментах. Автором проведена оценка дисмиелопоэза согласно трем цитометрическим шкалам, итоговые баллы которых были выше у пациентов с МДС по сравнению с пациентами без МДС. Доказано, что наибольшей чувствительностью обладает объединенная шкала «Ogata-Wells», с помощью которой можно определить признаки наличия МДС у пациентов сложной диагностической группы. Кроме того, было продемонстрировано, что цитометрические аномалии могут иметь

прогностическое значение, и их совмещение вместе с другими параметрами интернациональной прогностической шкалы риска сможет уточнить прогноз у этих пациентов.

Заключение и выводы диссертационной работы соответствуют полученным данным, четко сформулированы и обоснованы. В целом диссертация изложена на современном методическом уровне, написана научным языком, хорошо проиллюстрирована рисунками и таблицами, аккуратно оформлена и заслуживает положительной оценки.

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

Достоверность и обоснованных выводов, представленных в диссертационной работе Давыдовой Юлии Олеговны, не вызывает сомнений, так как они базируются на данных, полученных на большом объеме материала с использованием современной методологической базы. Цель, задачи и выводы диссертационного исследования обоснованы и носят конкретный характер. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации. Статистического анализ проведен на высоком современном уровне. Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Заключение

Диссертация Давыдовой Юлии Олеговны на тему «Имунофенотипическая оценка дисмиелопоза у больных миелодиспластическими синдромами», выполненная под руководством д.м.н. Паровичниковой Елены Николаевны и к.м.н. Гальцевой Ирины Владимировны, является завершенной научно-квалифицированной работой, в которой приводится решение актуальной научной задачи, касающейся совершенствования технологий диагностики миелодиспластических

