

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной и инновационной работе  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Матвеев В.Б.

2020 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научно-практической ценности диссертационной работы Давыдовой Юлии Олеговны «Имунофенотипическая оценка дисмиелопоэза у больных миелодиспластическими синдромами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.**

#### **Актуальность темы выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки**

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний крови, которые характеризуются неэффективностью гемопоэза и как следствие, цитопениями. В основе патогенеза заболевания лежит повреждение гемопоэтической стволовой клетки, дифференцировка и пролиферация которой приводит к возникновению аномальных клеток миелоидного, эритроидного и/или мегакариоцитарного роста гемопоэза.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, диагностика МДС включает обязательные и вспомогательные методы. К обязательным исследованиям относятся собственно оценка цитопении, цитологическое и цитохимическое исследования костного мозга (подсчет клеток с диспластическими признаками, бластов и кольцевых сидеробластов), гистологическое исследование трепанобиоптата, а также выявление цитогенетических аномалий. Если результаты этих основных методов диагностики невозможно трактовать однозначно, возникает потребность в

в дополнительных исследованиях. В целом, диагностика миелодиспластических синдромов вследствие их чрезвычайной гетерогенности вызывает наибольшие трудности среди всех онкогематологических заболеваний. Ряд проблем сопряжен с проведением дифференциального диагноза МДС с заболеваниями, протекающими с миелодисплазией и цитопенией. Нередко даже при условии проведения всего комплекса базовых исследований постановка диагноза вызывает сложности. Особенно трудны для диагностики случаи, характеризующиеся минимальными морфологическими признаками дисмиелопоэза и отсутствием цитогенетических изменений. Перспективным направлением в диагностике МДС стало использование многоцветной проточной цитометрии. К настоящему времени уже накоплен определенный опыт по оценке дисмиелопоэза с помощью данного метода. Вместе с тем, он остается не стандартизованным. Отсутствует универсальный цитометрический критерий, обладающий достаточной диагностической значимостью, что требует исследования большого числа кластер-дифференцировочных антигенов и параметров среди нескольких клеточных компартментов.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Давыдовой Юлии Олеговны, посвященной иммунофенотипической оценке дисмиелопоэза у больных МДС, представляется несомненной.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа выполнена на большом клиническом материале. В исследование включено 102 пациента с впервые установленным диагнозом МДС, 83 пациента группы сравнения с заболеваниями, отличными от МДС, а также 35 доноров аллогенного костного мозга. Автором проведен комплексный исчерпывающий сравнительный анализ результатов цитометрического, цитологического, гистологического и цитогенетического исследований.

В проведенной работе была подобрана оригинальная комбинация моноклональных антител, которая позволила изучить спектр встречаемости аномальных цитометрических параметров и установить соответствие диагнозу МДС по основным цитометрическим шкалам дисмиелопоэза «Ogata», «Wells» и объединенной шкалы «Ogata-Wells».

Было установлено, что объединенная цитометрическая шкала имеет специфичность 87,6% и чувствительность 87,3% во всей когорте МДС. Однако исследование иммунофенотипических признаков дисмиелопоэза имеет особенно важное диагностическое значение для МДС без выраженного морфологического дисмиелопоэза и повторяющихся цитогенетических аномалий. В работе было продемонстрировано, что в таких случаях с помощью проточной цитометрии возможно подтвердить МДС у 65,4% пациентов.

В результате проведенной работы установлено, что результаты цитометрического и гистологического анализов имеют высокая степень соответствия. Однако у 17,9% пациентов с МДС гистологические признаки дисмиелопоэза отсутствовали, и в 64,3% из этих случаев были обнаружены цитометрические признаки МДС. Было доказано, что высокие баллы по цитометрическим шкалам дисмиелопоэза в большей степени зависят от наличия или отсутствия бластных клеток, чем от варианта кариотипа. С другой стороны, была показана взаимосвязь между цитометрическими шкалами дисмиелопоэза с цитогенетическим прогнозом и риском интернациональной шкалы IPSS-R.

Таким образом, соискателем успешно решена поставленная цель. В диссертационной работе Ю. О. Давыдовой корректно сформулированы выводы и практические рекомендации, базирующиеся на достаточном лабораторном и клиническом материале.

### **Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Диссертационная работа имеет несомненную научно-практическую значимость. В работе Давыдовой Ю.О. содержатся оригинальные данные о применимости иммунофенотипической оценки дисмиелопоэза как у больных МДС, так и пациентов группы сравнения. Проведенная работа открывает перспективы дальнейшего исследования иммунофенотипических aberrаций у пациентов с подозрением на наличие МДС.

Интеграция метода иммунофенотипической оценки дисмиелопоэза с помощью объединенной шкалы «Ogata-Wells» в протокол обследования пациентов улучшает первичную диагностику миелодиспластических синдромов и может подтвердить

наличие МДС в случаях, когда верификация диагноза затруднена - при отсутствии выраженных цитологических признаков дисмиелопоэза и типичных цитогенетических aberrаций. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность лаборатории иммунофенотипирования крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, осуществляющей обследование больных МДС.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, внесенных в Перечень журналов и изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы в практической деятельности гематологических стационаров и кабинетов, в исследовательской работе, в учебном процессе в медицинских институтах, институтах усовершенствования врачей.

Помимо практического применения, результаты диссертационного исследования могут послужить основанием для дальнейшей научной работы, посвященной изучению иммунофенотипических признаков дисмиелопоэза.

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа Давыдовой Юлии Олеговны написана в традиционном стиле, изложена на 162 страницах машинописного текста. Работа построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Иллюстративный материал включает 46 рисунков и 32 таблицы. Список литературы состоит из 13 работ отечественных авторов и 84 зарубежных источников.

Во введении представлена актуальность выбранной темы и степень ее разработки, четко сформулированы цель и задачи работы, научная новизна, практическое значение проведенного исследования.

Обзор литературы детально освещает вопросы классификации, методов диагностики МДС, иммунофенотипические aberrации, которые можно обнаружить у

пациентов с МДС, а также существующие цитометрические шкалы. В этой главе также представлены данные о цитогенетических группах прогноза и интернациональной шкале риска МДС. Автор акцентирует внимание на особенностях цитометрического анализа миелоидных предшественников, нейтрофилов, моноцитов и эритрокариоцитов, описывает набор маркеров, который позволяет чётко ограничить изучаемый клеточный компартмент и оценить его соответствие нормальным характеристикам.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автор представляет характеристику пациентов с МДС и группы сравнения, подробно описывает применяемые методы лабораторной диагностики, статистического анализа.

В главе, посвященной результатам и обсуждению, приводит полученные данные и сопоставляет их с представленными в мировой литературе. Кроме того в данной главе подробно описаны клинические примеры.

Заключения и выводы, которые сформулировала автор, отражают ключевые результаты проведенного исследования.

### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а также 5 тезисных сообщений.

Представленные работы в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям.

### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Работа заслуживает безусловной положительной оценки. Отмечена высокая научно-практическая ценность диссертационной работы. Принципиальных замечаний по смыслу выполненного исследования и выбору методических подходов, научной новизне и практической значимости нет

## Заключение

Диссертация Давыдовой Юлии Олеговны на тему «Иммунофенотипическая оценка дисмиелопоэза у больных миелодиспластическими синдромами» является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, в которой приводится решение актуальной научно-практической задачи и имеет существенное значение для гематологии.

Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко аргументированы, обоснованы и достоверны.

Таким образом, по актуальности, объему исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Ю.О. Давыдовой, выполненная под руководством д.м.н. Е. Н. Паровичниковой и к.м.н. И. В. Гальцевой, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции сотрудников отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, протокол № 5 от «29» 05 2020 г.

Врач-онколог отделения трансплантации  
костного мозга и гемопоэтических  
стволовых клеток отдела гематологии и  
трансплантации костного мозга  
к.м.н.

 О. Ю. Баранова

Подпись к.м.н. О. Ю. Барановой заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
к.м.н.



 И. Ю. Кубасова

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. Тел.: +7(499)324-24-24,  
e-mail: info@ronc.ru, сайт: www.ronc.ru