

Отзыв

доктора медицинских наук, доцента, заместителя директора по научной работе научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, профессора кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Моисеева Ивана Сергеевича на диссертационную работу Кохно Алины Владимировны на тему «Стратегия диагностики и лечения миелодиспластических синдромов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. – 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. У многих пациентов развитию МДС предшествует период неклональных или клональных цитопений неясного значения, что обусловлено появлением соматических мутаций, ассоциированных с возрастом и повышенной вероятностью развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Результатом этого является увеличение пролиферации, нарастание неэффективности клонального и угнетение нормального гемопоэза и, на конечных этапах, нарушение дифференцировки, что приводит к накоплению бластов и риску трансформации в острый лейкоз. В Европе и Соединенных Штатах Америки частота заболеваемости 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. До настоящей работы в Российской Федерации отсутствовала значимая статистика заболеваемости, структуры заболевания и эффективности терапии.

На сегодняшний день наиболее широко используемым методом лечения МДС высокого риска является применение препаратов из класса гипометилирующих препаратов (децитабин, 5-азацитидин). Тем не менее, использование данной терапии позволяет обеспечить только временный контроль заболевания с медианой длительности ответа около года. В дальнейшем происходит клональная эволюция и трансформация в острый миелоидный лейкоз с неблагоприятным прогнозом. В связи с этим оптимизация стратегии лечения этой группы пациентов с ранней идентификацией и маршрутизацией пациентов на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является ключевым аспектом оказания медицинской помощи.

В отношении МДС низкого риска применяется терапия ростовыми факторами, заместительная гемотранфузионная поддержка, предотвращение перегрузки железом с использованием хелаторной терапии, несмотря на это, часть пациентов этой группы имеет существенно худший прогноз для жизни из-за нарастающей нейтропении, трансфузионной зависимости и инфекционных осложнений, а также часть пациентов из-за соматических мутаций высокого риска имеют риск трансформации в ОМЛ. Создание прогностических инструментов для этой группы пациентов также крайне актуально для улучшения долгосрочной выживаемости.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Впервые в ретроспективном анализе продемонстрирована необходимость комплексного исследования костного мозга с включением цитоморфологических, цитохимических, патоморфологических,

цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Продемонстрировано расхождение результатов аспирата и трепанобиопсии в отношении прогностических вариантов МДС. Результаты комплексного обследования позволяют идентифицировать пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Впервые в одном исследовании проведен анализ всего спектра методов лечения МДС, включая иммуносупрессивную терапию, спленэктомия, малые дозы цитарабина, химиотерапии с эпигенетическим праймированием, двух гипометилирующих препаратов, алло-ТГСК. Продемонстрированы прогностические факторы ответа на терапию для каждой из этих групп, что позволяет выбрать индивидуальную траекторию пациента в зависимости от морфологических, генетических и клинических характеристик заболевания.

Впервые выполнено сравнение основных этиологических вариантов МДС, первичного, синхронного и метасинхронного с другими онкологическими заболеваниями, вторичного МДС после предшествующей цитотоксической терапии, а также после апластической анемии. Впервые продемонстрированы различия в клинической картине этих заболеваний, отличиях периферического анализа крови, характеристик костного мозга, генетических характеристик этих вариантов. Также выполнено сравнение результатов лечения и долгосрочного прогноза вариантов МДС, что позволяет дополнительно определить прогноз пациента и выбрать оптимальное лечение.

Наконец, впервые в России на основании определенных прогностических факторов сформирован алгоритм лечения МДС различных групп риска.

Степень достоверности и обоснованности научных пожеланий, выводов, практических рекомендаций

Диссертационная работа Кохно Алины Владимировны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены

поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования – создание методологии лечения пациентов с МДС.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается большим клиническим материалом, объемом лабораторных исследований и длительным периодом наблюдения. В исследование включены данные о 310 пациентах с МДС. Длительность наблюдения за пациентами в исследовании достигает 20 лет. В диссертационном исследовании использованы актуальные методы клинико-лабораторных исследований, включая секвенирование соматических мутаций, современные методы выявления дополнительных хромосомных aberrаций, такие как *in situ* гибридизация. Для статистической обработки результатов и подтверждения выводов использовались современные методы параметрической и непараметрической статистики, а также различные варианты статистической оценки развития события во времени. Не вызывает сомнения непосредственное участие автора в проведении диссертационного исследования, и публикации его результатов, полученные результаты достоверны, выводы обоснованы. Научные положения и практические рекомендации полностью отражают полученные результаты исследования, соответствуют целям и задачам исследования.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Диссертационное исследование, проведенное Кохно Алины Владимировны, имеет важное научно-практическое значение. Результаты исследования дополняют текущие представления о патогенетическом разнообразии МДС и характеризуют спектр соматических мутаций в различных подгруппах МДС, включая первичный, вторичный и связанный с терапией. Интересной находкой стало выявление GATA2 мутированного варианта МДС у 5% взрослых пациентов, что свидетельствует о возможности позднего дебюта МДС у пациентов с врожденной предрасположенностью.

Также впервые продемонстрирован спектр морфологических характеристик костного мозга с точки зрения клеточности и однородности гемопоэза при различных этиологических вариантах МДС, что дополняет представление о клинической картине при отдельных редких вариантах.

Практическая значимость работы не вызывает сомнения. Сформулирована методология оценки прогноза при различных вариантах МДС, система выбора оптимальной тактики терапии. Продemonстрировано, какие клинические, генетические и этиологические варианты МДС отвечают на доступные варианты терапии. Также охарактеризована кумулятивная частота достижения гематологических улучшений и полных ответов при каждом варианте терапии, что позволяет своевременно оценивать ответ и выбирать правильные временные интервалы для смены терапии.

Определены клиническая и генетическая подгруппы пациентов, которые имеют наиболее неблагоприятный прогноз с наихудшей выживаемостью при проведении консервативной терапии. Для этой когорты пациентов сформулирована концепция выполнения ранней алло-ТГСК и определены оптимальные сроки ее выполнения для улучшения результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области гематологии с перспективой их использования в научно-исследовательской работе и в медицинской образовательной сфере. Практические рекомендации достоверны, научно обоснованы и могут использоваться в практической работе гематологических и онкогематологических отделений многопрофильных медицинских учреждений, а также в работе специализированных федеральных центров. Рекомендации по диагностике МДС могут использоваться в первичном звене здравоохранения.

Оценка содержания, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Диссертационное исследование написано в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 591 литературный источник, из них 56 отечественных работ и 535 - зарубежных. Диссертация изложена на 361 странице машинописного текста, иллюстрирована 78 рисунками и 58 таблицами.

Во введении представлена актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, научно-практическая ценность, методология и методы исследования, основные положения, степень достоверности и апробации результатов, внедрение результатов. Для достижения поставленной цели соискателем определены 6 задач, решение которых отражено в результатах собственных исследований и положениях, выносимых на защиту.

В обзоре литературы представлено текущее состояние проблемы диагностики и лечения МДС, включая аспекты истории представлений об МДС, эпидемиологии, этиологии, первичных и вторичных МДС, сочетания МДС с другими заболеваниями, патогенеза, включая этапы клонального гемопоэза, спектра соматических онкогенных мутаций, цитогенетических аномалий. Также в обзоре литературы освещены аспекты биологии костномозговых ниш при МДС, иммунных механизмов патогенеза, морфологических и гистологических особенностей этого заболевания, вопросов классификации и существующих шкал риска. Дана подробная характеристика исторических и существующих методов лечения, включая алло-ТГСК.

В главе «**Пациенты и методы исследования**» подробно представлены данные о 338 пациентах с МДС с описанием проведенных исследований, ключевых характеристик анамнеза, демографических характеристик. Приведены подробные описания всех использованных лабораторных методов: клинического анализа крови, миелограммы, трепанобиопсии, цитогенетического исследования, *in situ* гибридизации, секвенирования. Приведено подробное описание использованных статистических методов.

В третьей главе с результатами собственных исследований автором подробно представлен анализ исследований крови и костного мозга у пациентов с миелоидными новообразованиями. Выявлено, что при сниженной и неравномерной клеточности, с очагами гипоплазии показатели бластных клеток в АКМ были статистически достоверно ниже ($p = 0,0083$), а количество лимфоцитов выше ($p < 0,0001$), чем при нормальной или повышенной клеточности, также при сниженной клеточности костного мозга в анализах крови было снижено количество лейкоцитов ($p = 0,015$) и тромбоцитов ($p = 0,0028$), и реже выявлялись комплексные изменения кариотипа ($p = 0,03$).

Также продемонстрировано, что необходимо выполнять и аспирационную биопсию и трепанобиопсию костного мозга при постановке диагноза МДС. Выявлено, что при исследовании трепанобиоптата до 20-30% пациентов имеют расхождения в ключевых диагностических характеристиках, в том числе, в наличии дисплазии ростков кроветворения, в наличии сужения или расширения отдельных ростков, оценке количества незрелых форм миелоидных клеток.

В этой главе проведено сравнение цитогенетических аномалий в зависимости от этиологического варианта МДС. Определено, что особенности кариотипа у пациентов с МДС *de novo* аналогичны синхронным МДС, и характеризуются обнаружением преимущественно аномалий из группы благоприятного прогноза – 61,3 % и 81,0 %, соответственно, однако при синхронном течение выявлена наибольшая частота детекции делеции

длинного плеча хромосомы 5 – 72,7 % ($p = 0,0006$), в то время как при миелоидных новообразованиях, развившихся после предшествующей цитотоксической или иммуносупрессивной терапии, преобладают изменения из группы неблагоприятного прогноза – 51,7 % и 50,0 % соответственно, преимущественно в виде моносомии 7.

В этой же главе проведен анализ молекулярно-генетических характеристик при различных морфологических вариантах МДС. Продемонстрировано, что в российской популяции пациентов с МДС частота мутаций генов ASXL1, DNMT3A, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, GATA2 соответствовала описанной в литературе, в то время как мутации RUNX1 обнаружены несколько чаще, а мутации SF3B1, TET2, TP53, NRAS, EZH2 реже мировых данных. Также установлено, что частота мутаций выше при МДС с избытком бластов.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ существующих прогностических шкал IPSS, IPSS-R и WPSS. Проведенный анализ продемонстрировал в 20-30 % случаев различные результаты стратификации пациентов на группы риска по шкалам IPSS, IPSS-R и WPSS, когда один и тот же пациент, на основании одних и тех же данных по одной шкале был отнесен к группе низкого риска, а по другой – к группе высокого риска. Первая прогностическая система IPSS позволила разделить пациентов на 2 объединенные группы, низкого и высокого риска, в то время как в шкалах IPSS-R и WPSS выделили 5 групп, с формированием категории промежуточного риска. Именно в эту группу вошли преимущественно пациенты с МДС без избытка бластных клеток в 83,5 % случаев по IPSS-R и 89,2 % по WPSS, остальные были представлены МДС-ИБ.

В этой главе также проведен анализ скорости роста бластов в костном мозге на прогноз пациентов с МДС. Определен порог отрезания в 4.5% прироста бластов в месяц, который сопровождается значительным ухудшением долгосрочной выживаемости.

В пятой главе приведен подробный анализ методов лечения МДС, включая иммуносупрессивную терапию, спленэктомию, малые дозы цитарабина, химиотерапии с эпигенетическим праймированием, двух гипометилирующих препаратов, алло-ТГСК. Для каждого метода приведен анализ факторов эффективности и факторов, влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с МДС. На основании представленных результатов сформирован алгоритм лечения пациентов.

В главах **«Обсуждение собственных результатов исследования»** и **«Заключение»** автором выполнено обобщение полученных результатов и сопоставление собственных данных с результатами исследований других авторов.

Представленные **выводы** соответствуют цели и задачам, отражают основные результаты диссертационного исследования.

Практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной научной работы и несомненно будут востребованы специалистами, занимающимися лечением и исследованием МДС.

Обсуждение перспектив направления также подтверждают важное научное значение диссертационного исследования Кохно Алины Владимировны для гематологии.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования. Оформление автореферата соответствует действующим требованиям.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы: 20 полнотекстовых статей, все из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови;

11 тезисов и статей в журналах по другим специальностям, 1 национальные клинические рекомендации; 8 глав в монографиях.

Основные положения выполненной работы доложены и обсуждены на конференциях различного уровня (городских, всероссийских, международных).

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

В ходе знакомства с диссертацией и авторефератом возникли несколько вопросов уточняющего и дискуссионного характера, которые не влияют на положительную оценку работы:

1. Под наблюдением в процессе выполнения работы находились несколько пациентов, проживших более 10 лет после лечения малыми дозами цитозара или гипометилирующими препаратами. Обследовали ли Вы их на сохранение клонального гемопоэза? Сохраняется ли у них «операционное» излечение или наблюдается полная эрадикация опухолевого клона?

2. Сравнивали ли Вы площадь под кривой прогностической значимости шкал IPSS, IPSS-R и WPSS в Вашей группе пациентов?

3. С чем Вы связываете отсутствие улучшения результатов алло-ТГСК при МДС, хотя при других показаниях улучшение трансплантационной технологии позволило снизить трансплантационную летальность и улучшить результаты?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кохно Алины Владимировны «Стратегия диагностики и лечения миелодиспластических синдромов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови, выполненная под научным

руководством доктора медицинских наук Паровичниковой Елены Николаевны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором многочисленных исследований решена актуальная проблема – разработка и создание научно-обоснованной стратегии диагностики и лечения различных вариантов миелодиспластического синдрома.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе «Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой» Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова
Профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б. В. Афанасьева

Моисеев Иван Сергеевич



Подпись официального оппонента Моисеева Ивана Сергеевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
д.м.н., профессор



Беженарь Виталий Федорович

Адрес учреждения: 194022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8

Тел: +7(812)3386265, e-mail: bmt-director@lspbgbmu.ru

Сайт: <https://www.lspbgbmu.ru>

21 апреля 2025

