



ФМБА РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Российский
научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического
агентства»

(ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)
191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16
тел. (812) 309-79-81

e-mail: bloodscience@mail.ru

ОКПО 01966456 ОГРН 1037843051971

ИНН/КПП 7815025433 / 784201001

12.05.2025 № 4-25-05/12-01

На № _____ от _____



УТВЕРЖДАЮ

Директор

доктор медицинских наук

Сидоркевич Сергей Владимирович

«12» 05 / 1 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Кохно Алины Владимировны «Стратегия диагностики и лечения миелодиспластических синдромов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена актуальной научно-практической проблеме по разработке и созданию стратегических направлений диагностики и лечения миелодиспластических синдромов (МДС), как одной из наиболее разнородных нозологических форм клональных (опухолевых) заболеваний системы крови. В связи с выраженной гетерогенностью молекулярно-генетических профилей и патогенетических вариантов МДС, клинико-лабораторных симптомов и признаков с большим количеством определяющих параметров, факторов риска, прогностических индексов обоснована необходимость и важность формирования системной стратегии персонализированных программ лечения и алгоритмов диагностики этих заболеваний. При ранней диагностике и выборе адекватных современных схем и программ терапии возможно достижение долгосрочных результатов лечения пациентов с МДС (5- и 10-летняя общая выживаемость 36% и 21% соответственно). В то же время открытым

остается вопрос о тактике терапии при развитии рецидива или резистентности при проведении низкодозовых режимов химиотерапии в монорежиме, а также об оптимальных сроках выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с МДС.

Все вышеизложенное позволяет считать, что работа Кохно Алины Владимировны посвящена актуальной научно-клинической проблеме, результаты решения которой высоко востребованы в гематологии, онкологии и трансфузиологии и, кроме того, представляют важный научно-практический интерес и значимость для смежных областей медицинской науки и практики.

Оценка новизны исследования, достоверность и ценность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации

Научная новизна работы заключается в том, что автором на новом методическом уровне доказано, что молекулярно-генетические параметры разных патогенетических форм МДС достоверно отличаются, что имеет важное значение для оценки прогнозных рисков и выбора адекватной терапии.

Впервые представлены сравнительные клинические, морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики МДС в зависимости от наличия этиологического фактора в виде предшествующей цитотоксической терапии другого опухолевого заболевания, синхронного течения МДС с другим опухолевым процессом или иммуносупрессивной терапии апластической анемии. Представлены лабораторные параметры в зависимости от клеточности костного мозга по данным патоморфологического исследования костного мозга и окончательно доказана необходимость обязательного выполнения трепанобиопсии при подозрении на миелодиспластический синдром.

Убедительно продемонстрирована необходимость повторного исследования аспирата костного мозга перед началом программной терапии, если от предыдущего исследования прошло более 14 дней для МДС с избытком бластов 2 и более 1 месяцев для других вариантов МДС и определены значения критического увеличения количества бластных клеток от 4,5% и более.

Соискателем проанализированы результаты стратификации на группы риска в соответствии с 3 шкалами прогноза и в 20-30% случаев обнаружено расхождение, что диктует необходимость придерживаться единой прогностической шкалы, в частности IPSS-R.

Несомненно, важным аспектом работы является то, что в исследовании проанализировано большинство используемых в настоящее время терапевтических подходов МДС: иммуносупрессивная терапия, гипометилирующая терапия, низкодозовая химиотерапия в сочетании или без с гипометилирующим праймингом и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). На основании поэтапного анализа для каждого вида терапии определены группы пациентов, у которых данное терапевтическое воздействие наиболее эффективно. Так, достижение полной ремиссии (ПР) заболевания при проведении иммуносупрессивной терапии наблюдалось у 20% больных с гипопластическими формами МДС, нормальным кариотипом или аномалиями из группы благоприятного или промежуточного прогноза с общей выживаемостью 54% и 32% соответственно. В то время как в группе высокого риска ПР достигнута в 24% случаев при проведении гипометилирующей терапии, в 31% – цитарабина в малых дозах, однако последняя опция сопровождалась наибольшими показателями

летальности.

Впервые представлены результаты спленэктомии у 44 пациентов с МДС и показана безопасность ее выполнения, а также необходимость тщательного мониторинга вторичной перегрузки железом и проведения хелаторной терапии.

Приведены долгосрочные результаты общей выживаемости и вероятности прогрессии и трансформации в ОМЛ при проведении программной терапии. Представлены результаты сравнительного анализа эффективности программной терапии в зависимости от наличия предшествующего МДС заболевания: достижение 5-летней общей выживаемости у 42% больных с МДС *de novo*, у 42% больных с МДС, протекающим синхронно/метахронно с другими опухолями, у 30% - с клональной эволюцией апластической анемии. Охарактеризован ряд морфологических и патоморфологических изменений костного мозга в сочетании с данными цитогенетических исследований в качестве неблагоприятных факторов прогноза прогрессии МДС.

Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиции доказательной медицины. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки и использованием комплекса современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Выполненный анализ длительного наблюдения позволил автору сформулировать концепцию выполнения ранней алло-ТГСК у пациентов с МДС из группы высокого риска.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование, систематизация и обработка полученных данных выполнена лично автором. Проанализированы отечественные и зарубежные литературные источники и разработан дизайн исследования. Автор принимал непосредственное участие в формулировке цели и задач исследования, в обследовании, консультировании, а также курации больных, включенных в исследование, в разработке информационного протокола для сбора данных, внесения в него данных и их анализ. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

На основании результатов диссертационной работы автор рекомендует пациентам с подозрением на миелодиспластический синдром выполнить пункцию и трепанобиопсию костного мозга с последующим комплексным исследованием: цитоморфологическим, цитохимическим, патоморфологическим, цитогенетическим и молекулярно-генетическим. Пациентам с верифицированным диагнозом миелодиспластического синдрома необходимо повторное выполнение пункции костного мозга с цитоморфологическим исследованием для оценки изменения количества бластных клеток: через 2–4 недели при вариантах с избытком бластных клеток и через 1 месяц и более при других вариантах заболевания.

Для определения группы риска миелодиспластического синдрома целесообразно использовать во всех случаях одну и ту же шкалу прогноза – пересмотренную международную прогностическую скрининговую шкалу (IPSS-R). Выбор тактики терапии зависит от варианта миелодиспластического синдрома, принадлежности к группе риска по IPSS-R, динамики бластных клеток, клеточности костного мозга и наличия коллагенового фиброза стромы.

При отсутствии митозов при проведении кариотипирования клеток костного мозга автор рекомендует выполнение повторных исследований костного мозга, а также выполнения FISH-исследования для идентификации скрытых аномалий кариотипа. Пациентам с миелодиспластическими синдромами, которым проводится заместительная терапия эритроцитсодержащими компонентами донорской крови, после 10 трансфузий необходимо проводить обязательный мониторинг обмена железа.

Выдвинутые автором принципиальные положения и выводы, сделанные на основе полученных результатов, обоснованы и могут быть применены в отделениях гематологии и на всей территории Российской Федерации, а также в учебном процессе при подготовке студентов медицинских университетов, врачей – гематологов на этапе постдипломного образования. Отрадно отметить, что результаты диссертационного исследования уже внедрены в практическую работу подразделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Терапия по разработанному протоколу обследования и лечения пациентов с МДС осуществляется в различных лечебных учреждениях Российской Федерации. Полученные в ходе исследования данные включены в Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с миелодиспластическими синдромами и миелодиспластическими/миелопролиферативными новообразованиями.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с установленными требованиями и выполнена в традиционном стиле. Диссертация изложена на 361 страницах машинописного текста, содержит 78 рисунков и 58 таблиц, информативно иллюстрирующих результаты выполненной работы. Работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, 4 глав, содержащих результаты собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Библиографический указатель содержит 591 литературных источников, включая 56 отечественных и 535 - зарубежных.

Во введении описана актуальность исследуемой проблемы и степень ее разработки, четко сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования.

Обзор литературы включает историческую информацию о процессе изучения МДС, об эволюции классификации МДС и прогностических шкал, об основах патогенеза, молекулярно-генетических и цитогенетических, гистологических особенностях МДС. Представлены основные терапевтические и трансплантационные подходы в лечении МДС.

В главе, посвященной материалам и методам, автор подробно представляет характеристику пациентов, включенных в исследование, детально описывает лабораторные методы и статистические подходы. В проспективное и ретроспективное исследование было включено 338 пациентов с различными вариантами МДС. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4.

В главах, посвященных собственным результатам исследования, Алиной Владимировной в доступной и наглядной форме продемонстрированы полученные результаты и дан их подробный анализ. Приведены детали дизайна исследования, критерии, использованные для отбора пациентов, специальные методы исследования. Четко обозначены критерии диагноза

миелодиспластических синдромов, острых миелоидных лейкозов, связанных с миелодисплазией, и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований. Автор показала, что диагноз МДС может быть подтвержден только после комплексного исследования костного мозга, включающего в себя цитоморфологическое с подсчетом наличия и выраженности дисплазии, цитохимическое для выявления кольцевых сидеробластов и палочек Ауэра, патоморфологическое с гистохимическим и иммуногистохимическим исследованиями, цитогенетическое с подтверждающим FISH-исследованием, иммунофенотипическое и, в перспективе, молекулярно-генетическое исследования.

Полученные диссертантом данные продемонстрировали независимость и нередко разнонаправленность в интерпретации клеточности костного мозга, количества мегакариоцитов и наличия дисплазии в них, величины ростков кроветворения. Фиброз стромы костного мозга и лимфоидные скопления могут быть выявлены только при патоморфологическом исследовании костного мозга и, по данным проведенного исследования, не имели статистически достоверных признаков, указывающих на их присутствие. Исследование кариотипа клеток костного мозга является обязательными при верификации диагноза МДС. Выявленные изменения кариотипа, клиническая картина заболевания и вероятность ответа на болезнь модифицирующее лечение позволяют объединить пациентов с поздними клональными осложнениями апластической анемии и миелоидными новообразованиями, развившимися после предшествующей цитотоксической терапии, в одну группу с общими диагностическими и терапевтическими подходами, и целесообразностью проведения алло-ТГСК.

Важным с практической точки зрения представляется положение, в котором соискатель акцентирует внимание на том, что алло-ТГСК является единственным методом биологического излечения от МДС, но она должна быть выполнена до развития признаков прогрессии или трансформации заболевания, в течение первых 3–4 месяцев от момента верификации диагноза, а для группы промежуточного риска, при наличии неблагоприятных факторов прогноза – в течение первого года.

В обсуждении собственных результатов и в заключении автор обобщает полученные данные, сопоставляет их с описаниями результатов международных исследований и обоснованно разъясняет выявленные различия, доказательно поясняя собственную точку зрения.

Выводы диссертации отражают основные полученные результаты исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

В своей работе соискатель опирается на сложные биологические процессы эволюционного развития МДС, доказывая неизбежное прогрессирование заболевания с высокой долей вероятности трансформации в острый миелоидный лейкоз. Дифференциальная диагностика МДС имеет определяющее значение, также как и постепенное, последовательное осмысление появляющихся актуальных фундаментальных и прикладных научных знаний о МДС: прогностических рисках, аномалиях кариотипа, их сочетаниях, мутационных изменениях, новых лекарственных препаратах и их комбинаций. Хорошо структурированные многообразные данные редких, сложных пациентов с МДС – это один из ключевых ресурсов данного исследования.

Достоверность результатов

Достоверность полученных результатов достигнута путем обеспечения

методологических подходов к планированию каждого этапа исследования, выбора соответствующего цели и задачам дизайна исследования, формирования выборки анализируемых когорт, тщательным изучением современного состояния научной проблемы по публикациям в отечественных и зарубежных изданиях, использованием современных методов исследования и углубленного расширенного статистического анализа, основанного на изучении достаточного объема клинического материала, отработкой лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с современными международными рекомендациями, достаточным количеством больных для корректного статистического анализа. В работе подробно освещены все этапы исследования. Подробно описаны современные применяемые методы и методики, сопровождаемые необходимым количеством иллюстративного материала, таблиц и графиков, что способствует повышению интереса и восприимчивости работы, а также воспроизводимости и проверяемости результатов.

Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ, хорошо иллюстрирована, выполнена на современном методическом уровне, написана литературным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационного исследования опубликовано 83 научные работы, включая 21 статью в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 17 глав в монографиях. Основные положения диссертации доложены на конференциях различного уровня - городских, межрегиональных, всероссийских, в том числе, с международным участием, Конгрессах гематологов России. Ключевые разделы работы, выводы и результаты достаточно полно представлены в автореферате, который соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний по его содержанию нет.

Диссертационная работа Кохно Алины Владимировны заслуживает положительной оценки и соответствует высоким требованиям по критериям актуальности, научной новизны и научной-практической значимости.

Вопросов и принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку диссертации, нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

1. Как известно при МДС низкого риска (очень низкий, низкий и промежуточный риск по IPSS-R) одной из опций лечения рефрактерной анемии является назначение препаратов эритропоэтина. Почему автор обошла своим вниманием применение при МДС эритропоэстимулирующих препаратов?
2. Какой на Ваш взгляд правильный метод терапии пациентов с высоким риском после неудачной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток?

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, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная проблема современной гематологии – разработка и создание научно-обоснованной стратегии диагностики и лечения различных вариантов миелодиспластического синдрома.

Диссертационная работа Кохно А.В. по своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости, выполненная при научном консультировании доктором медицинских наук Паровичниковой Е.Н., полностью 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.

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», протокол № 4 от 24 апреля 2025 года.

Руководитель научных исследований
ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
(по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови),
профессор

12 мая 2025 г.



Бессмельцев Станислав Семенович

Подпись д.м.н., профессора С.С. Бессмельцева «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
д.м.н.

Павлова Ирина Евгеньевна

Сведения об организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России). Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16. тел. (812) 309-79-81; e-mail: bloodscience@mail.ru