

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук Морозовой Елены Владиславовны на диссертационную работу Кохно Алины Владимировны, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Стратегия диагностики и лечения миелодиспластических синдромов» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).

Миелодиспластические синдромы ( МДС) являются гетерогенной группой 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. Результатом этого является увеличение пролиферации, нарастанием неэффективности клонального и угнетением нормального гемопоэза и, на конечных этапах, нарушением дифференцировки, что приводит к накоплению бластов и риску трансформации в острый миелоидный лейкоз ( ОМЛ) (Афанасьев Б.В., 2020). Отличительной особенностью МДС является наличие признаков дисмиелопоэза и цитопенический синдром, требующие исключения других заболеваний, протекающих с аналогичными симптомами. Верификация диагноза МДС на ранних стадиях достаточно кропотливая и сложная задача, связанная с трудоемким процессом, требующим выполнения дифференциального диагноза , так и диагностики и определения варианта заболевания, принадлежности к группе риска по имеющимся шкалам прогноза (IPSS, IPSS-R, WPSS) и поиска наиболее оптимального метода лечения.

Терапия МДС также разнообразна, как и его клинические проявления, и включает в себя: динамическое наблюдение, проведение заместительной гемокомпонентной терапии, использование факторов, стимулирующих кроветворение, применение иммуносупрессивной, иммуномодулирующей терапии, химиотерапии и терапии гипометилирующими агентами. Единственным методом биологического излечения от МДС является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Такое разнообразие терапевтических подходов требует верификации молекулярно-генетических, цитогенетических и морфологических особенностей болезни.

По прежнему имеются сложности с диагностикой , мониторингом заболевания и подбором терапии в связи с чем диссертационная работа Алины Владимировны Кохно «Стратегия диагностики и лечения миелодиспластических синдромов», посвященная именно этим вопросам является актуальной.

Научная новизна диссертации определена заложенными на этапе ее инициации

современными принципами диагностики МДС, базирующихся на выполнении всех необходимых морфологических исследованиях костного мозга, цитогенетических и молекулярно-генетических методах, перечень которых только расширяется с каждой новой классификацией МДС, длительным, до 20 лет, периодом наблюдения и проведенным сравнительным анализом клинико-лабораторных параметров болезни в зависимости от наличия предшествующего МДС значимого заболевания, АА или другого новообразования. Автором доказана необходимость выполнения трепанобиопсии костного мозга для выявления морфологических признаков дисмиелопоэза, определения клеточности костного мозга и наличия фиброза стромы, а также целесообразность проведения повторного цитоморфологического исследования костного мозга перед началом специфической терапии, если после предшествующего исследования прошло более 2 недель для МДС с избытком бластов 2 и более 1 месяца для других вариантов заболевания. Впервые представлены лабораторные характеристики МДС в зависимости от наличия сниженной гистологической клеточности костного мозга, что особенно актуально в свете изданной новой классификации Всемирной организации здравоохранения от 2022 года, где МДС с гипоплазией кроветворения выделены в отдельный нозологический вариант заболевания. На репрезентативной группе доказана необходимость проведения FISH при нормальном кариотипе и в отсутствии митозов, а также негативный прогноз такого лабораторного феномена, как «отсутствие митозов» при стандартном кариотипировании костного мозга. Заслуживают особого внимания представленные диссертантом параметры костного мозга и гемограммы, выявляемые при делеции длинного плеча хромосомы 5 и моносомии 7, но требующие проведения обязательного кариотипирования клеток костного мозга.

Впервые в Российской Федерации тщательно проанализированы и изучены клинико-лабораторных характеристик заболевания *de novo* по сравнению с МДС, синхронно протекающими с другим онкологическим процессом, или развившихся после АА, или цитотоксической терапии по поводу другого новообразования. У этой прогностически неблагоприятной группы выявлена высокая частота встречаемости аномалий кариотипа из группы плохого прогноза, в частности моносомии 7, при МДС, развившихся после предшествующей иммуносупрессивной и цитотоксической терапии, а у пациентов с синхронно протекающим МДС – делеции длинного плеча хромосомы 5.

Анализ трех прогностических шкал продемонстрировал необходимость единой трактовки перспективы развития МДС и применения одной шкалы прогноза, в своей работе диссертант использовала IPSS-R.

Необходимо отметить, что литературные данные по анализу сравнения различных протоколов гипометилирующей агентов (ГМА) носят ограниченный характер. И именно Алиной Владимировной впервые представлены результаты нескольких проспективных исследований по эффективности различных видов терапии, которые составляют базовую часть программной терапии МДС. Хочется отметить раздел, посвященный сравнительной оценке эффективности двух ГМА, 7-дневного курса 5-азациитидином и 5-дневного курса децитабином, продемонстрировавший тождественные результаты терапии и неотвратимость прогрессии и трансформации в ОМЛ, даже при достижении полной ремиссии заболевания.

Особая ценность работы связана с представлением данных по терапии малыми дозами цитарабина. Аналогичное исследование было опубликовано Cheson B.D. в 1986 году и более данные, несмотря на широкое применение этого протокола не обновлялись. Зарегистрированный для применения в рутинной клинической практике курс цитарабина в малых дозах, по представленным диссертантом данным, имеет свои ограничения для назначения, связанный с аномалиями кариотипа из группы неблагоприятного прогноза. Рецидив МДС с избытком бластов, прогрессия или трансформация в ОМЛ на фоне проводимой терапии до сих пор остается химиотерапевтическим тупиком и нередко сопровождается неблагоприятным исходом заболевания. Автор впервые представила результаты разработанного курса низкодозной химиотерапии с гипометилирующим праймингом, продемонстрировавшие высокую эффективность, у более 50% пациентов, и хорошую переносимость данного вида лечения. Однако, эффект, достигнутый при проведении гипометилирующей терапии в монорежиме или в комбинации с химиотерапией не является длительным и требует консолидации в виде выполнения алло-ТГСК. Именно эффективность алло-ТГСК позволяет говорить о статистически достоверном увеличении продолжительности жизни пациентов с МДС из группы высокого риска, при ее реализации до момента прогрессии или трансформации в ОМЛ.

Впервые представлены результаты спленэктомии у 44 пациентов с МДС, которая в большинстве случаев выполнялась как один из этапов иммуносупрессивной терапии. Кроме полученного положительного эффекта, в виде повышения показателей гемограммы и снижения зависимости от трансфузий компонентов крови, Алина Владимировна на морфологическом уровне доказала статистически достоверную связь между количеством перелитых доз эритроцитсодержащих компонентов донорской крови и наличием признаков вторичной перегрузки железом, что подтверждает необходимость проведения хелаторной терапии этой категории пациентов. Большой раздел посвящен особенностям

иммуносупрессивной терапии у 85 пациентов, в котором представлена четкая корреляция между ее эффективностью и сниженной клеточностью костного мозга, а также отсутствием неблагоприятных аномалий кариотипа, включая «отсутствие митозов» и тромбоцитами менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

Представленная в диссертационной работе пациент-ориентированная программная терапия МДС увеличила медиану продолжительность жизни, особенно у пациентов из группы промежуточного риска по IPSS-R, и вероятность 10-летней общей выживаемости у пациентов из группы высокого риска, благодаря выполненной алло-ТГСК. К факторам, оказывающим неблагоприятное влияние на продолжительность жизни пациентов с МДС, кроме группы риска по IPSS-R, автор отнесла повышенную клеточность костного мозга (по гистологической оценке), прирост бластных клеток от 4,5% и более до начала специфической терапии, наличие в анамнезе цитотоксической терапии по поводу предшествующего новообразования, а также выявление мутаций в генах *RUNX1*, *SRSF2* и *U2AF1*. Следует отметить, что включение в анализ молекулярных маркеров носит в современной литературе ограниченный характер и именно включение мутаций высокого риска в расширенный анализ является новаторским решением работы.

Несомненной научно-практической значимостью диссертационной работы А.В. Кохно стал анализ высокой (46%) вероятности прогрессии МДС, несмотря на проводимую специфическую терапию, в более агрессивные варианты заболевания: в миелодиспластические /миелопролиферативные новообразования и ОМЛ. В результате однофакторного и многофакторного анализов выявлены предикторы прогрессии и трансформации заболевания, такие как: группа риска по IPSS-R, отсутствие сниженной клеточности костного мозга, наличие коллагенового фиброза стромы в трепанобиоптате, мутаций в генах *RUNX1*, *SRSF2*, *NRAS*, *GATA2* и определены их возможные сроки развития.

Важным научным и клинически значимым достижением Алины Владимировны стало создание алгоритма исследований костного мозга и крови при подозрении на МДС и алгоритмов выбора тактики терапии для пациентов из группы низкого риска и высокого риска, вошедшие в актуализированные в 2024 году клинические рекомендации по миелодиспластическим синдромам. Крайне важно выделить организационно-методическую работу Алины Владимировны, как лидера в составлении, написании и обновлении Клинических рекомендаций по МДС, а также включению МДС в Канцер-регистр в 2022 году.

Автореферат в полной мере отражает данные, представленные в диссертационной

