

УТВЕРЖДАЮ

Начальник федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»

Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

«12 » мая 2022 г.

Д.В. Давыдов



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Палладиной Александры Дмитриевны «Определение минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – редкое злокачественное заболевание системы крови. Уровень бластных клеток в костном мозге после терапии, индукции, ремиссии является важнейшим фактором прогноза. Он может быть определен путем иммунофенотипической идентификации бластов, методом многоцветной проточной цитометрии. Наличие небольшого количества остаточных клеток ОМЛ в костном мозге, не улавливаемых морфоцитохимическими методами, носит название минимальной остаточной болезни (МОБ).

Острый миелоидный лейкоз – это чрезвычайно гетерогенная группа заболеваний, поэтому выбор унифицированных критериев МОБ для пациентов с ОМЛ чрезвычайно сложен. Точное определение МОБ у больных с ОМЛ весьма актуально, так как позволяет характеризовать эффективность проводимой терапии и необходимость её интенсификации.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с общим планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Впервые для диагностики иммунологического варианта ОМЛ и выработки критериев последующего мониторинга МОБ применена широкая панель (до 60 иммунологических маркеров у больного) моноклональных антител, которая в сочетании с оценкой aberrантной экспрессии лимфоидных антигенов и маркеров ранних стадий гемопоэза позволила наиболее полно охарактеризовать иммунофенотип миелобластного лейкоза, а также определить уровень МОБ.

Также новым является факт использования линейно несоответствующих ОМЛ, то есть aberrантных маркеров для установления МОБ у больных ОМЛ. Показана прогностическая значимость лимфоидного антигена CD19, который имел достоверную связь с достижением полной ремиссии при ОМЛ. Весьма актуально определение МОБ у больных острым мегакариобластным лейкозом. Автором установлены дополнительные маркеры МОБ из числа нелинейных антигенов, маркеров клеток-предшественников, а также aberrантных лимфоидно-ассоциированных антигенов.

Также автором изучалось редкое заболевание – опухоль из предшественников плазмцитоподобных дендритных клеток. Им предложено использовать для установления МОБ соотношение $CD123^+CD4^+CD56^+$ / $CD123^+CD4^+CD56^-$ клеток, что позволяет наиболее точно определять МОБ даже в случаях очень низкого содержания злокачественных клеток в костном мозге.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведенное исследование позволило сформировать новые подходы к определению МОБ у больных ОМЛ. Впервые сформулирован алгоритм диагностики МОБ при опухоли из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток.

Достоверность выводов и результатов исследования

Представленный материал является достаточным для решения поставленных задач и обеспечивает достоверность результатов исследования. Примененный комплекс современных статистических методов адекватен поставленным задачам. Выводы аргументированы и логически вытекают из

полученных результатов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 рисунками и 34 таблицами, библиография включает 176 источников. Обзор литературы изложен на 38 страницах и свидетельствует о глубоком знании автором вопросов классификации ОМЛ, роли иммунофенотипирования в диагностике и определении минимальной остаточной болезни.

Во введении убедительно обоснована актуальность темы, представлены научная новизна и научно-практическая значимость проведенного исследования.

В главе 1 обзор литературы написан на 38 страницах. Свидетельствует о глубоком знании автором вопросов классификации ОМЛ, роли иммунофенотипирования в диагностике и определении минимальной остаточной болезни.

В главе 2 представлена краткая характеристика 137 пациентов с ОМЛ. Основным методом диагностики ОМЛ явился морфоцитохимический метод в сочетании с подробным иммунофенотипированием бластных клеток. Этот подход является вполне обоснованным и позволяет наиболее точно идентифицировать бластные клетки. Диагностика острого миелобластного лейкоза базируется на прочной морфоцитохимической основе. Клинические данные и примененное лечение, включая в ряде случаев трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток, являются современными и свидетельствуют о высоком уровне проведенной работы.

В главе 3 рассмотрены подходы к определению МОБ при различных вариантах aberrантного иммунофенотипа ОМЛ. В данной главе автор детально описывает различные варианты aberrантности с коэкспрессией лимфоидно-ассоциированных антигенов, а также моноцитарных и мегакариоцитарных маркеров. Всё это делается на основе детальной морфоцитохимической характеристики лейкоза.

Автором приводится оценка прогностического значения клинических, гематологических и иммунофенотипических данных у больных ОМЛ, включенных в оценку МОБ. Установлено, что только высокий уровень лейкоцитов имел прогностическое значение, при этом уровень МОБ выше 0,1% характеризовал группу менее благоприятного прогноза по безрецидивной выживаемости.

В главе 4 описывается диагностика МОБ при опухоли из плазмочитоидных дендритных клеток – крайне редком гематологическом заболевании. Автором предложен уникальный алгоритм диагностики МОБ, основанный на соотношении числа CD56-позитивных клеток.

Глава 5 посвящена роли иммунологических маркеров бластных клеток в прогнозе ОМЛ у детей. Главным фактором благоприятного прогноза оказалась экспрессия лимфоидного антигена CD19. Морфоцитохимический вариант М2 и транслокация 8;21, с которыми экспрессия CD19 была достоверно ассоциирована, не оказались прогностически значимы.

В главе «Обсуждение и заключение» анализируются полученные результаты. Автор соотносит полученные данные с уже имеющимися, анализирует полученную совокупность данных и намечает пути дальнейших исследований.

Личный вклад автора: соискатель лично принимал участие в диагностике пациентов из исследуемых групп, проводил исследования, собирал, обрабатывал и готовил к публикации полученный научный материал.

Результаты исследования опубликованы в 4 статьях, в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Примененный в работе А.Д. Палладиной принцип использования широкой панели моноклональных антител к различным росткам гемопоэза для последующей более точной диагностики МОБ может быть рекомендован к применению в гематологических стационарах.

Полученные результаты целесообразно применять в учебном процессе, а также при проведении научных исследований.

Работа оформлена в соответствии с современными требованиями.
Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертация Палладиной Александры Дмитриевны «Определение минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе у детей» является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровнях, с использованием современных методов, в которой на основании выполненных автором

исследований и разработок осуществлено решение научной задачи определения минимальной остаточной болезни при острых миелоидных лейкозах у детей.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Палладиной Александры Дмитриевны соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями от: 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв заслушан и обсужден на заседании ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № 5 от 12 мая 2022 г.

Начальник гематологического центра
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко»
Минобороны России
доктор медицинских наук, профессор

О.А. Рукавицын

Подпись и контактные данные д.м.н., профессора О.А. Рукавицына
«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко»
Минобороны России



Ф.Я. Гольдшмидт

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации
105094, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3.

Тел.: +7 (963) 723-37-03; e-mail: gvkg@mil.ru, www.gvkg.ru.