

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Морозовой Елены Владиславовны на диссертационную работу Егорян Лидии Борисовны «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).

Актуальность диссертационного исследования

Хронические миелопролиферативные новообразования (ХМПН) - это гетерогенная группа клональных заболеваний кроветворной ткани, которая характеризуется повышенной пролиферацией одной или нескольких миелоидных линий в костном мозге. Ведущую роль в патогенезе ХМПН играет специфическая цитогенетическая и молекулярно-генетическая аномалия. Так, в 90–95% случаев хронического миелоидного лейкоза присутствует Филадельфийская (Ph) хромосома и ген BCR-ABL. Большинство пациентов с Ph-негативными ХМПН имеют мутацию JAK2V617F (95–98% пациентов с истинной полицитемией (ИП) и от 50 до 60% пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и первичным миелофиброзом (ПМФ)). Выявлена меньшая частота встречаемости мутаций в генах CALR, MPL, а также эпигенетических мутаций высокого риска (у 12,8–16,0% больных с ЭТ).

Поражение глаз при ХМПН может быть результатом целого ряда различных событий – вследствие прямой инфильтрации неопластическими клетками тканей орбиты и глазного яблока или вторичных гематологических нарушений, таких как повышенная вязкость крови, анемия, тромбоцитопения или развитие оппортунистических инфекций.

В настоящее время, благодаря изучению патогенеза на молекулярном уровне данной группы заболеваний, совершенствованию методов диагностики и появлению целого ряда таргетных препаратов, произошли значительные изменения относительно прогноза заболевания у пациентов с ХМПН, а именно наблюдается увеличение общей выживаемости и качества жизни пациентов. Несмотря на высокую эффективность, все лекарственные препараты обладают целым рядом побочных явлений и могут быть причиной развития ишемических и геморрагических осложнений (ишемической болезни сердца, головного мозга, инфаркта миокарда и др.), что активно изучается в настоящее время. Анализ современной литературы показывает, что большинство публикаций по изучению изменений органа зрения в дебюте и на фоне терапии опубликованы у

пациентов со злокачественными лимфомами. Аналогичные исследования именно при ХМПН носят ограниченный характер не только в отечественной, но и в зарубежной литературе. Сведения об изменении системы глаза в зависимости от применяемого лечения носят ограниченный характер и не включают результаты применения таргетных препаратов. В некоторых работах сообщается об улучшении или полном разрешении офтальмологических изменений после начала цитостатической терапии пациентов и стабилизации гематологических показателей (Charles K.S. et al., 2013; Vicini G. et al., 2021). Также некоторые авторы отмечали зависимость поражений глазного дна от клинических показателей крови (Yang H.S. et al., 2013; Pekel G. et al., 2016). Однако на сегодняшний день в современных литературных источниках отсутствуют данные о показателях гемоперфузии и сосудистой плотности макулярной области сетчатки и ДЗН у пациентов с ХМПН в дебюте заболевания и на фоне лечения по данным оптической когерентной томографии – ангиографии (ОКТА). Не проводился сравнительный анализ офтальмологических показателей у пациентов с ХМПН, получающих различную терапию, их зависимость от цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров.

В диссертационной работе Егорян Лидии Борисовны были изучены гемоперфузия и сосудистая плотность сетчатки и диска зрительного нерва, светочувствительность макулярной области сетчатки, проведён анализ на наличие мутации JAK2V617F в периферической крови у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС) или её ветвей. Применение современного офтальмологического оборудования позволило автору доказать эффективность и безопасность таргетной терапии в лечении ХМЛ и первичного и вторичного миелофиброза со стороны органа зрения, а также разработать рекомендации для офтальмологического ведения пациентов с данными нозологиями и окклюзией ЦВС и её ветвей. В связи с чем, актуальность проведенной диссертационной работы не вызывает сомнения.

Степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации.

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом клинического материала, включающего результаты обследования 158 пациентов с ХМПН (миелофиброзом и хроническим миелолейкозом), 53 пациента с окклюзией ЦВС или её ветвей и 30 здоровых лиц, научно спланированным протоколом исследования, который включил большой объем современных методов обследования, в число которых входят оптическая

когерентная томография (ОКТ), ОКТ ангиография, микропериметрия, фоторегистрация глазного дна, цитологическое (аспирационная биопсия) и морфологическое (гистологическое) исследования костного мозга, стандартное цитогенетическое исследование (G-banding), в ряде случаев методом FISH, молекулярно-генетическое исследование на наличие драйверной мутации в генах JAK2, CALR, MPL методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции - ПЦР (в редких случаях –дополнительно секвенированием по Сенгеру), качественная ПЦР наличие транскрипта BCR::ABL1, молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). Полученные в ходе исследовательской работы результаты проанализированы с использованием современных методов статистического анализа.

Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из результатов исследования и имеют подробное обоснование. Вследствие чего, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций следует считать высокой. Приложенные таблицы и рисунки детально иллюстрируют ход исследования и убедительно подтверждают логику формирования выводов и заключения автора.

Содержание диссертационной работы отражено в 8 печатных работах, из них 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования SCOPUS и 3 тезиса. Основные положения, промежуточные и окончательные результаты, выводы диссертационной работы доложены на: VII, VIII, IX Ежегодных научно-практических конференциях молодых ученых (04.02.2022, 03.02.2023, 09.02.2024, Москва); XIII конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (01.06.2022, Москва); Научно-практической конференции «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения» (22.04.2023, Москва); Московском онкологическом форуме (15-17.06.2023, Москва); XVII Научно-практической конференции с международным участием «Современная гематология. Проблемы и решения» (09-11.11.2023, Москва); Научно-практической конференции «Офтальмология раннего и серебряного возраста» (23.11.2023, Москва); III Научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» (01-03.02.2024, Москва); Объединенном VII конгрессе гематологов России, IV конгрессе трансфузиологов России (11-13.04.2024, Москва); II Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (21-24.05.2024, Москва).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Егорян Л.Б. соответствует плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ДПО РМАНПО. Достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом клинического материала (424 глаза), использованием современных методов офтальмологической и лабораторной диагностики, а также корректными методами математической статистики.

Научная новизна результатов, изложенных в диссертационной работе, состоит в том, что Егорян Л.Б. были впервые продемонстрированы частота и многообразие офтальмологических проявлений на значительной когорте пациентов с ХМЛ и миелофиброзом (МФ) как в дебюте заболеваний, так и в процессе лечения, в том числе современной таргетной терапией. Продемонстрирована взаимосвязь частоты и выраженности глазных проявлений от клинико-гематологических параметров при МФ и ХМЛ. Также впервые исследовалась связь между офтальмологическими проявлениями и наличием мутаций JAK2V617F, CALR, MPL, недрайверных мутаций генов эпигенетической регуляции, транскрипторов и сплайсинга у пациентов с ХМЛН, и установлено негативное влияние мутации JAK2V617F на состояние глаза. Впервые описана частота выявляемости окклюзией ЦВС или ее ветвей у пациентов с Ph- ХМЛН. Разработанная схема диагностики и алгоритм ведения пациентов с офтальмологическими проявлениями ХМЛН является уникальной разработкой автора, что позволит улучшить мониторинг течения заболевания и проводимой терапии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация написана по общепринятому плану, изложена на 169 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 212 источников: 16 отечественных и 196 зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 20 таблиц и 31 рисунка.

Во введении автор формулирует цель и задачи исследования. Представленная цель работы соответствует теме диссертации, а поставленные задачи обеспечивают ее

реализацию. Кроме того, во введении описана актуальность и степень разработанности темы, выбранной для диссертационного исследования.

В обзоре литературы подробно описаны этиопатогенез, классификация, осложнения и факторы риска ХМПН, описанные офтальмологические проявления у пациентов с ХМПН, известные побочные явления в ходе терапии. Отдельное внимание уделено роли молекулярно-генетического исследования и наличию драйверных мутаций в генах JAK2, CALR, MPL. Следует отдельно выделить тщательность выполненного литературного обзора на основе анализе современных литературных данных последних лет.

Особенности клинического материала и методов исследования описаны в главе "Материал и методы". В этой главе отображена подробная клиническая характеристика групп пациентов, клинические и лабораторные методы исследования и характеристика статистических методов обработки данных.

Третья глава содержит результаты собственного исследования и их обсуждение. В данной главе продемонстрированы результаты анализа состояния глазного дна и зрительных функций пациентов с ПМФ, посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом в дебюте заболевания, частота выявления мутации JAK2V617F у пациентов с дебютом окклюзии центральной вены сетчатки(ЦВС) или её ветвей, в ходе терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом, а также у больных в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом .

Результаты исследований Егорян Л.Б. не только соответствуют , но и опережают данные , которые опубликованы в 2024 году по офтальмологическим исследованиям пациентов с ХМПЗ. Так, Rossi С. и коллеги (2024 г) отметили, что большинство гематологов, курирующих пациентов с ХМПЗ не достаточно информированы о офтальмологических проблемах и зачастую связывают их с наличием сопутствующей патологии (Rossi С. et al Ophthalmic Manifestations in Patients with Blood Malignancies, Hematology Reports 2024, 16 (2), 193-203). В обзоре описаны только изменения , наблюдаемые при терапии иматинибом у пациентов с ХМЛ: периорбитальный отек и геморрагии в конъюнктиве , в то время как Лидия Борисовна подробно , с применением многих методов исследования выявляет патологические изменения в дебюте и на фоне терапии иматинибом и нилотинибом. Аналогично Matsuo Т. и коллеги в 2024 году описывают единичное наблюдение о развитии увеита у пациента с миелофиброзом , связывая его развитие или с назначением или с отменой руксолитиниба (Matsuo Т. et al Anterior Uveitis After Discontinuation of Janus Kinase Inhibitor, Ruxolitinib. J Med Cases. 2024;15(8):208-214), в то время как Лидией Борисовной выполнен максимально

подробный офтальмологический анамнез в дебюте заболевания (у 241 пациента) и динамику на фоне терапии руксолитинибом.

В главе "Заключение" автор подводит итог выполненной работы, обобщены данные, полученные в ходе исследования. Подобный подход демонстрирует способность автора к выполнению анализа.

Выводы и практические рекомендации построены логично на основании проведенного исследования и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

Следует отдельно выделить важность исследования Лидии Борисовны , как работы по мультидисциплинарному ведению пациентов с гематологическими заболеваниями , что в настоящее время имеет крайне важное значение. Впервые в отечественной практике Лидии Борисовны и ее руководитель обратили внимание на существование данного вопроса, что само по себе является огромной заслугой автора научной работы и всего коллектива исследователей. Выполненная научная работа открывает большие перспективы для продолжения исследования не только для пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями , но и для больных с другими гематологическими заболеваниями.

Оформление диссертации соответствует современным стандартам. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Общие замечания по диссертационной работе и автореферату

Принципиальных замечаний в процессе ознакомления с диссертационной работой не возникло.

Заключение

Диссертация Егорян Лидии Борисовны «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальных задач – изучения офтальмологических проявлений ХМПН (МФ и ХМЛ в дебюте заболевания и в процессе терапии) для создания алгоритма офтальмологического обследования больных данными нозологическими формами.

По актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Егорян Лидии

Борисовны полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).

Официальный оппонент:

руководитель отдела онкологии,
гематологии и трансплантологии
для подростков и взрослых НИИ
детской онкологии, гематологии

и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Минздрава России,

доктор медицинских наук

«26» 11 2024 г.

Е.В. Морозова

Подпись доктора медицинских наук Морозовой Е.В. заверяю

Учёный секретарь

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. акад. И.П. Павлова

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

В.Ф.Беженарь

«26» 11 2024 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 Телефон: +7 (812) 338-78-95; Электронная почта: info@1spbgmu.ru