

ОТЗЫВ

заведующего отделением трансплантации костного мозга РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н. Скоробогатовой Елены Владимировны на автореферат диссертации Лебедевой Светланы Александровны на тему «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Диссертационная работа Лебедевой С.А. на тему «Острый миелоидный лейкоз с перестройками гена *KMT2A* у детей: прогностическое значение молекулярно-генетической характеристики и мониторинг минимальной остаточной болезни» посвящена усовершенствованию подходов к диагностике и лечению детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ. Перестройки гена *KMT2A* весьма разнообразны, при этом ОМЛ с транслокациями, включающими ген *KMT2A*, составляют до 25% всех случаев ОМЛ у детей, что обуславливает актуальность темы исследования. Однозначных литературных данных о влиянии характера перестройки гена *KMT2A* на прогноз заболевания в настоящее время нет. Помимо этого, в настоящее время не существует унифицированного подхода к определению перестроек гена *KMT2A* в дебюте гемобластоза и при мониторинге минимальной остаточной болезни (МОБ). В ходе исследования соискателем впервые в Российской Федерации были изучены молекулярно-генетические особенности *KMT2A*-позитивного ОМЛ и их влияние на прогноз выживаемости на большой группе пациентов детского возраста, разработан алгоритм определения перестроек гена *KMT2A*. С учетом всего вышеперечисленного, выполненная работа имеет безусловную научную и практическую значимость.

Автором сформулированы и успешно решены ключевые исследовательские задачи: характеристика молекулярно-генетических особенностей *KMT2A*-позитивного ОМЛ у детей, оценка влияния структуры *KMT2A*-химерного гена на общую и бессобытийную выживаемость, а также

сравнение молекулярно-генетических методов мониторинга МОБ у данной группы пациентов.

Методологически работа построена на высоком уровне, с использованием современных клинических, лабораторных и статистических подходов. В ходе исследования автором собственноручно были выполнены сбор клинических данных и молекулярно-генетические исследования, а также анализ полученных результатов. Для достижения цели и решения поставленных задач соискателем были сформированы репрезентативные группы пациентов: в работе подробно описаны молекулярно-генетические особенности 296 включенных пациентов, выполнен анализ результатов терапии 116 пациентов. Отдельная часть исследования посвящена сравнению молекулярно-генетических методов мониторинга МОБ, а также разработке алгоритма определения перестроек гена *KMT2A*, который может быть использован при первичной диагностике и при дальнейшем мониторинге МОБ.

Результаты исследования были представлены на многочисленных конференциях и опубликованы в профильных изданиях, что подтверждает их научную значимость. Вероятно, разделы «Результаты исследования» и «Обсуждение результатов» были бы ещё более интересными, если бы автором были приведены данные о структуре летальности пациентов, получавших терапию в рамках группы высокого и промежуточного риска, а также проанализированы значения 5-летней общей и бессобытийной выживаемости у пациентов группы промежуточного риска с $t(9;11)$ и без перестройки гена *KMT2A*. Большой интерес также вызывает влияние $t(1;11)$ на прогноз выживаемости у детей с ОМЛ. Однако все вышеперечисленное скорее является предложениями для изучения в ходе дальнейших исследований, а не замечаниями.


Внедрение диагностического алгоритма, включающего комплекс цитогенетических и молекулярно-генетических методов, в практику в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева», а также внедрение результатов исследования в

практику профильных клинических отделений ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» и других лечебных учреждений Российской Федерации подтверждают практическую значимость работы и могут быть положены в основу модификации стратификации групп риска исследовательских протоколов.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы и в полной мере демонстрирует актуальность, новизну и прикладную ценность проведенного исследования. Автор приводит данные о частоте встречаемости различных вариантов перестроек гена *KMT2A*, анализирует их влияние на прогноз заболевания у детей с ОМЛ. Материал изложен логично и последовательно, сопровождается достаточным количеством иллюстративного материала, что способствует наглядности изложения. Достоверность результатов не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний нет.

Таким образом, на основании представленного автореферата диссертация Лебедевой С.А. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – усовершенствование подходов к диагностике и лечению пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Доктор медицинских наук, заведующий отделением
трансплантации костного мозга РДКБ – филиал
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России


01 декабря 2022

Скоробогатова Е.В.

Подпись доктора медицинских наук Скоробогатовой Е.В. заверяю:

Начальник отдела кадров РДКБ – филиал ФГАОУ ВО

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

01 декабря 2023г.



[Handwritten signature]

Комарова И.Н.

Контактная информация:

Адрес: 119571, Москва, Ленинский пр-т, * 117, корп. 1

Российская детская клиническая больница — филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России