

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук Меликян Анаит Левоновны на диссертационную работу Мухи Ларисы Анатольевны «Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови.

Актуальность темы.

Диссертация работа Мухи Л.А. «Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина», посвящена одной из актуальных проблем в гематологии – лечению резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина, возможности прекращения этой терапии с сохранением длительных ремиссий без лечения.

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) - приобретенное иммуноопосредованное орфанное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией и симптомами кровоточивости той или иной степени выраженности. Лечение ИТП направлено на купирование и предотвращение кровотечений с применением лекарственных препаратов, способствующих увеличению количества тромбоцитов. Терапия первой линии (ГКС и ВВИГ) не обеспечивает безрецидивного течения болезни. До появления агонистов рецепторов тромбопоэтина противорецидивная терапия заключалась в повторных курсах ГКС, приводящих к целому ряду осложнений, а спленэктомия в качестве второй линии терапии у 20 – 30% не обеспечивала отсутствие рецидивов у первично ответивших пациентов. Новые лекарственные препараты - агонисты рецепторов ТПО (аТПОр): ромиплостим и элтромбопаг, имитирующие биологический эффект ТПО, по результатам рандомизированных клинических исследований оказались высокоэффективными с приемлемым профилем безопасности при лечении пациентов с резистентными формами ИТП. Однако

продолжительность и число пациентов, включенных в эти исследования, было ограниченным. Результаты терапии ИТП в плане преимущества того или иного аТПОр были неоднозначны. Исследований с прямым сравнением эффективности ромиплостима и элтромбопага в мире не проводилось. Публикаций, посвященных эффективности и безопасности применения аТПОр у пациентов с ИТП вне рандомизированных клинических исследований немного, а данных применения препаратов на большой когорте пациентов с длительным периодом наблюдения практически нет.

Активное изучение эффективности и безопасности аТПОр при их долгосрочном применении продолжается по настоящее время. Нерешенными остаются также такие вопросы, как целесообразность и эффективность переключения с одного аТПОр на альтернативный в случае резистентности к инициально назначенному препарату этой группы и возможность и условия прекращения терапии аТПОр с сохранением долгосрочной ремиссии без лечения.

Основной целью диссертационного исследования стало изучение долгосрочной эффективности применения препаратов группы аТПОр (ромиплостим и элтромбопаг) у больных с резистентным течением ИТП и возможности их отмены в случае достижения стойкого тромбоцитарного ответа.

Учитывая вышесказанное, диссертационное исследование Мухи Л.А. является актуальным и практически значимым

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Для достижения цели и решения поставленных задач соискателем было проведено одноцентровое проспективное клиническое исследование, включившее 456 пациентов с резистентными формами ИТП, получавших терапию аТПОр: ромиплостимом или элтромбопагом. Степень достоверности проведенной работы основана на достаточном объеме наблюдений, наличии групп сравнения, использованием современных и информативных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов. Основные

научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах (Конгресс гематологов России, Конгресс Европейской гематологической ассоциации). По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, и 8 тезисов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов проведенного диссертационного исследования, научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием современных статистических методов анализа.

Научная новизна результатов, изложенных в диссертационной работе Мухой Л.А., заключается в том, что впервые в России представлены результаты долгосрочного нерандомизированного одноцентрового клинического исследования применения аТПОр (ромиплостима и элтромбопага), в том числе их последовательного применения, у большой когорты пациентов с резистентными формами ИТП в условиях одного центра.

Проведен прямой сравнительный анализ эффективности двух аТПОр: ромиплостима и элтромбопага, в результате исследования возможных предикторов эффективности аТПОр выявлены клиничко-гематологические факторы прогноза, негативно влияющие на достижение ответа при лечении ромиплостимом.

Учитывая тот факт, что ромиплостим и элтромбопаг, являясь препаратами одного терапевтического класса – аТПОр, все же имеют различия по молекулярной структуре, региону взаимодействия с рецептором ТПО и способу введения, в данной работе у части больных была применена тактика переключения с одного

аТПОр на альтернативный в случаях неудачи терапии изначально назначенным аТПОр. Результаты продемонстрировали достаточно высокую эффективность данной методики, что крайне значимо для выработки тактики лечения больных с резистентными формами ИТП.

Впервые в мире на значительной когорте пациентов, динамически наблюдаемых в рамках одного центра, представлены данные проспективного исследования по долгосрочной отмене аТПОр при достижении полного тромбоцитарного ответа (ПТО). Определены клинико-гематологические факторы прогноза сохранения долгосрочной ремиссии без лечения.

В диссертационной работе определены возможность и условия отмены лечения аТПОр больных с ИТП с последующим долгосрочным сохранением ремиссии без терапии. Определен прогностический фактор, негативно влияющий на сохранение долгосрочной ремиссии после отмены аТПОр.

Полученные результаты исследования расширяют представления о выборе тактики ведения пациентов с ИТП, в работе формулируются показания к отмене аТПОр и выделены факторы, влияющие на эффективность терапии.

На основании полученных результатов исследования и их интерпретации автором разработан алгоритм терапии аТПОр (ромиплостим и элтромбопаг) резистентных форм ИТП, который способствует оптимизации терапевтических подходов в лечении пациентов с данной патологией.

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

Диссертационная работа Мухи Л.А. построена классическим образом, изложена на 135 страницах текста машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей примененные материалы и методы, двух глав, излагающих результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографии с включением 147 источника литературы, из которых 15 -

отечественные и 132 - зарубежные публикации. Работа содержит 8 таблиц, иллюстрирована 36 рисунками

Введение посвящено описанию актуальности избранной темы исследования, указана цель и пять задач исследования. В этом разделе представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, методология и методы исследования, перечень публикаций по теме исследования, результаты внедрения, личный вклад автора, соответствие диссертации паспорту специальности.

Первая глава традиционно посвящена обзору литературных данных и содержит современные сведения об этиологии, особенностях патогенеза, распространенности, диагностики и лечения ИТП. Автором проведен подробный анализ современных представлений о роли аТПОр в терапии ИТП, о долгосрочной эффективности и безопасности терапии аТПОр, освещены вопросы возможности последовательного применения аТПОр, а также возможности отмены терапии аТПОр с последующим сохранением ремиссии.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлены данные о 456 пациентах с ИТП, которым были назначены аТПОр: ромиплостим или элтромбопаг, описаны критерии формирования исследуемых групп, подробно описаны этапы обследования, методика назначения и дозирования препаратов, их отмены при достижении ответа, описаны методы статистического анализа

В третьей главе автором подробно и последовательно, в соответствии с поставленными задачами, изложены результаты собственных исследований.

В данной главе продемонстрированы результаты анализа длительного применения ромиплостима и элтромбопага на большой когорте больных ($n=456$: $n=339$ и $n=117$) при прямом сравнении эффективности и долгосрочной эффективности этих двух препаратов. Данное исследование продемонстрировало высокую и долгосрочную эффективность аТПОр (ромиплостима и элтромбопага): 89% пациентов ответили на терапию аТПОр и у 55% больных сохранялся стойкий тромбоцитарный ответ (ТО) при медиане длительности лечения 75 (1 – 583) недель. Уровень ТО в группе применения ромиплостима был выше по сравнению с

группой, получавшей элтромбопаг (90% и 85% соответственно). За период наблюдения ТО сохранялся в группе больных, которых лечили ромиплостимом - в 59% случаев, элтромбопагом - в 45%. При этом, десятилетняя ОВ, независимо от применяемого препарата, составила 86%. С целью определения возможных предикторов достижения ТО при терапии ромиплостимом и элтромбопагом в работе автором исследован ряд клинико-гематологических факторов. Определены предикторы, негативно влияющие на достижение ТО при терапии ромиплостимом, а именно: количество линий терапии до применения ромиплостима и спленэктомия в анамнезе. Такие параметры, как возраст пациентов и стадия заболевания не имели существенного значения. Для элтромбопага достоверных прогностических факторов выявлено не было.

При резистентности к первично назначенному аТПОр пациентов переключали на альтернативный аТПОр. Критериями включения в исследование были: отсутствие ответа при терапии одним из двух препаратов - ромиплостимом или элтромбопагом, или потеря достигнутого ответа. Была сформирована группа из 59 больных, у которых была применена тактика переключения с первого аТПОр на альтернативный аТПОр (с элтромбопага на ромиплостим и с ромиплостима на элтромбопаг). Даны подробные характеристики этих пациентов до переключения. Результаты проведенного исследования продемонстрировали достаточно высокую эффективность тактики перевода с одного аТПОр на другой в случае резистентности к первоначально назначенному аТПОр (ТО получен в общей группе в 76% случаев). 91% пациентов ответили на терапию 2ой линии аТПОр ромиплостимом и 56% - элтромбопагом. Получено статистически значимое различие показателя беспрогрессивной выживаемости (ВБС) после переключения с одного аТПОр на альтернативный между группами больных, получавших ромиплостим и элтромбопаг во второй линии аТПОр. Так, после смены на ромиплостим ВБС была значимо выше, чем в группе переключения на элтромбопаг ($p = 0,006$). При этом достоверных различий показателей ОВ после переключения на альтернативный аТПОр между группами выявлено не было ($p = 0,87$).

При условии достижения стойкого полного ТО (в течение 4 недель и более)

после получения согласия пациента на отмену аТПОр и дальнейшее наблюдение без лечения, производили постепенное снижение дозы до минимальных значений и прекращения лечения. В исследование было включено 116 пациентов, из них ромиплостим отменен у 82, элтромбопаг – у 34. При данных условиях в диссертационном исследовании 59% больных сохраняли ответ без показаний к возобновлению лечения при медиане длительности наблюдения 230 (12 – 499) недель. Стойкость ТО после отмены аТПОр достоверно ассоциировалась с количеством линий терапии до назначения аТПОр ($p = 0,01$).

Автором показано, что при потере ТО во время наблюдения без лечения, возобновление терапии аТПОр позволяет добиться повторного достижения ТО в 84% случаев. Продемонстрирована возможность достижения повторной ремиссии без лечения в 61% случаев вновь достигнутого стабильного полного ТО, но на небольшом количестве случаев. Необходимо отметить, что публикаций с описанием повторных попыток отмены аТПОр в литературе не найдены.

На основании полученных результатов исследования и их интерпретации автором разработан и рекомендован алгоритм терапии аТПОр резистентных форм ИТП.

В четвертой главе диссертации соискатель кратко излагает самые важные положения работы. Сравнивает полученные результаты с данными зарубежных и отечественных клинических исследований.

В заключении автор подводит итоги работы. Проведенное исследование позволило сформировать практические рекомендации по тактике лечения пациентов с резистентными формами ИТП препаратами группы аТПОр с возможностью остановки терапии аТПОр с последующей долгосрочной ремиссией.

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

В целом представленная диссертация выполнена на современном методическом уровне. Обзор литературы, проведенные исследования, статистический анализ свидетельствуют о хорошей теоретической и методической подготовленности автора. Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями к научным квалификационным работам на соискание учёной степени кандидата наук.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет.

Заключение

Диссертация Мухи Ларисы Анатольевны на тему: «Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина», выполненная под руководством доктора медицинских наук Виноградовой Ольги Юрьевны, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальных научных и научно-практических задач - определение долгосрочной эффективности применения препаратов группы агонистов рецепторов тромбопоэтина (ромиплостима и элтромбопага) у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией, резистентных к стандартной терапии. В диссертации установлены клинико-гематологические факторы прогноза эффективности терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина, проведена оценка эффективности смены агонистов рецепторов тромбопоэтина на альтернативные в случае резистентности к предшествующему препарату этой группы. Автор изучил возможность и условия прерывания терапии агонистами рецепторов тромбопоэтина при достижении стойкого полного тромбоцитарного ответа на лечение, определил факторы прогноза сохранения долгосрочного ответа. Работа выполнена на высоком методическом уровне.

Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842

(последняя ред. от 16.10.2024) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней») (со всеми изменениями и дополнениями вступ. в силу с 01.01.2025), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Муха Лариса Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. - гематология и переливание крови

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор

Руководитель научно-клинического отделения стандартизации методов лечения
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России



А.Л. Меликян

Подпись доктора медицинских наук Анаит Леоновны Меликян заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат
медицинских наук



Дзулакян У.Л.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ
гематологии» Минздрава России).

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4

Тел +7 (495) 616-13-31

E-mail: director@blood.ru

официальный сайт: <https://blood.ru>

E-mail: director@blood.ru

«12» мая 2025г.

В диссертационный совет 21.1.025.01 на базе
ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России
(117198, г. Москва, ул. Саморы Машела 1с1)

Сведения об оппоненте

по диссертационной работе Мухи Ларисы Анатольевны на тему:

«Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и
переливание крови (медицинские науки).

Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, звание	Научная специальность, по которой оппонентом защищена диссертация	Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Список основных публикаций официального оппонента в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет
Меликян Анаит Леоновна	доктор медицинских наук	3.1.28. Гематология и переливание крови	Федеральное государственное бюджетное учреждение	1. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К.,

		(медицинские науки).	«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации	<p>Данишян К.И., Галстян Г.М. Рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры // Гематология и трансфузиология. 2023. Т. 68. № 4. С. 530-555</p> <p>2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Куликов С.М., Чабаева Ю.А., Гилязитдинова Е.А., Новоселов К.П., Князева Е.А., Егорова А.С., Степочкин И.С., Королева Е.В., Сычева Т.М., Бельгесова В.П., Путинцева А.Ю., Сендерова О.М., Васильева И.В., Комарцева Е.Ю., Каплина А.А., Бахтина В.И., Михалев М.А., Черных Ю.Б. и др. Подходы к лечению больных миелофиброзом и истинной полицитемией с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в российской федерации: промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного</p>
--	--	----------------------	---	--

				<p>проспективного клинического исследования // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2023. Т. 16. № 2. С. 146-153.</p> <p>3. Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Лукина Е.А., Кохно А.В., Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим новообразованием // Гематология и трансфузиология. 2024. Т. 69. № 2 S1. С. 62-63.</p> <p>4. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Резолюция совета экспертов, посвященного вопросам диагностики и лечения миелопролиферативных новообразований, существующим стандартам и возможности их реализации в условиях реальной клинической практики в России // Онкогематология. 2022. Т. 17. № 4.</p>
--	--	--	--	--

				<p>С. 60-66..</p> <p>5. Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Суборцева И.Н., Колошейнова Т.И., Лукина Е.А., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием нетучноклеточной природы // Вестник гематологии. 2022. Т. 18. № 2. С. 68-69.</p> <p>6. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых. Клинические рекомендации / Москва, 2021. Издательство: Национальное гематологическое общество. – 53 с.</p> <p>7. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Шашкина К.С., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Горгидзе Л.А. Тромбозы у больных с миелопролиферативными</p>
--	--	--	--	--

				<p>новообразованиями. Клиническое наблюдение // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 7. С. 800-804.</p> <p>8. Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Суборцева И.Н. и др. Профилактика ишемического инсульта у больных миелопролиферативными новообразованиями // Гематология и трансфузиология. 2024. Т. 69. № 2. С. 190-199.</p> <p>9. Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Меликян А.Л., и др. Анализ факторов риска, ассоциированных с ишемическим инсультом на фоне Р h - н е г а т и в н ы х миелопролиферативных заболеваний // Профилактическая медицина. 2025. Т. 28. № 1. С. 50-56.</p> <p>10. Соболева О.А., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Соркина О.М., Сабиров К.Р., Гемджян Э.Г., Прасолов Н.В., Данишян К.И., Меликян А.Л. Эффективность</p>
--	--	--	--	---

				спленэктомии при первичной иммунной тромбоцитопении // Гематология и трансфузиология. 2021. Т. 66. № 3. С. 362-373.
--	--	--	--	--

Официальный оппонент:

Заведующий отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации ,

Доктор медицинских наук

Даю согласие на обработку моих персональных данных

А.Л. Меликян

Подпись доктора медицинских наук Меликян Анаит Левоновны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинский наук

У.Л. Джулакян

«27» марта 2025 г.



Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4. Тел +7 (495) 616-13-31. E-mail: director@blood.ru. официальный сайт: <https://blood.ru>