

заболеваний, способных вызывать это состояние и характеризующееся отсутствием достоверных диагностических маркеров. Диагноз ИТП по сей день остается диагнозом исключения, что диктует необходимость проведения широкого многопланового дифференциального диагностического обследования. Клинически ИТП проявляется геморрагическим синдромом разной степени выраженности - от минимальных геморрагических проявлений до клинически значимых, угрожающих жизни кровотечений.

До недавнего времени возможности лечения ИТП ограничивались применением методов, направленных на уменьшение разрушения тромбоцитов и восстановление нормального иммунного ответа, таких как глюкокортикостероиды (ГКС), препараты внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), цитостатики и иммуносупрессоры, спленэктомия (СЭ). Данные методы терапии ИТП не позволяли добиться безрецидивного течения заболевания у большинства пациентов. Не одно десятилетие лечение ИТП заключалось в повторях курсов ГКС без стойких ремиссий. Осложнения, возникающие при данной терапии становились самостоятельной терапевтической проблемой.

Открытие тромбopoэтина (ТПО), понимание регуляции продукции тромбоцитов явилось большим научным достижением. В результате, были разработаны агонисты рецепторов ТПО (aТПОp), способные имитировать биологический эффект ТПО. Препараты показали свою высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности в ряде клинических исследований у пациентов с резистентными формами ИТП, как спленэктомированных, так и неспленэктомированных.

Сообщений об эффективности и безопасности применения aТПОp у пациентов с ИТП крайне мало, а данных применения препаратов на большой когорте пациентов с длительным периодом наблюдения практически нет.

При анализе зарубежных и отечественных публикаций прослеживается неоднозначная картина результатов терапии ИТП с использованием aТПОp (ромиплостима или элтромбопага) в плане преимущества того или иного

препарата при резистентных формах этого заболевания. Исследований по прямому сопоставлению эффективности ромиплостима и элтромбопага в мире не проводилось. Открытыми остаются также вопросы, касающиеся эффективности переключения с одного аТПОр на альтернативный в случае резистентности к первично назначенному препарату этой группы.

Достижение стабильного ответа при терапии аТПОр у пациентов с резистентными формами ИТП, является основной целью лечения. Однако, еще более значительной целью терапии представляется возможность отмены терапии аТПОр с сохранением последующей долгосрочной ремиссии. Немногочисленные публикации с различными критериями включения больных в исследования, с разными подходами к сокращению и прекращению терапии, охватывают небольшое число пациентов. Результаты исследований значительно отличаются между собой. Предикторы долгосрочного ответа также разнятся.

Вышеперечисленные вопросы и стали объектом внимания диссертационного исследования Мухи Л.А., основная цель которого сосредоточена на долгосрочной эффективности применения аТПОр у больных с резистентным течением ИТП, с возможностью их отмены в случае достижения стойкого тромбоцитарного ответа.

Исходя из цели исследования, в работе методически грамотно сформулированы задачи и положения, выносимые на защиту, а выводы, сформулированные в ходе исследования, явились основой для разработки алгоритма терапии резистентных форм ИТП агонистами рецептора тромбопоэтина.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Представлены данные самого большого опыта в России по применению аТПОр, в том числе их последовательного применения, в лечении пациентов с резистентными формами ИТП при долгосрочном наблюдении. Проведен прямой сравнительный анализ эффективности ромиплостима и элтромбопага,

которые, являясь препаратами одного терапевтического класса – аТПОр, все же различаются по структуре, региону взаимодействия с рецептором ТПО и способу введения.

Впервые в мире на значительной когорте пациентов (456 человек), обследованных в рамках одного центра, представлены данные проспективного исследования по долгосрочной отмене аТПОр при достижении полного тромбоцитарного ответа (ПТО) на терапию с выявлением предикторов сохранения долгосрочной ремиссии после отмены.

Проведенное исследование продемонстрировало долгосрочную эффективность двух препаратов одного терапевтического класса - аТПОр, ромиплостима и элтромбопага у пациентов с резистентной ИТП. В процессе анализа выявлены клиничко-гематологические факторы прогноза долгосрочной эффективности этих препаратов, а также продемонстрирована эффективность смены аТПОр в случае неэффективности применения предшествующего препарата этой группы, что крайне значимо для выработки тактики лечения больных с данной патологией.

В данной работе определены возможность и условия отмены лечения аТПОр больных с ИТП и выявлены клиничко-гематологические факторы прогноза возможности сохранения долгосрочного ответа после прекращения терапии, что позволяет расширить представления о показаниях к отмене аТПОр и ожидаемых сроках сохранения ремиссии без лечения, что, безусловно, представляет важность для работы клинициста.

Разработан алгоритм терапии агонистами рецептора тромбопоэтина резистентных форм ИТП.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, изложенные в диссертации, соответствуют требованиям паспорта специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты исследования интегрируются в область данной специальности.

Значимость полученных результатов для дальнейшего развития науки и практики

Автор продемонстрировала долгосрочную эффективность при лечении эффективность ромиплостима и элтромбопага у пациентов с резистентной ИТП, выявила прогностические факторы, влияющие на результаты лечения аТПОр. Применение полученных результатов позволяет индивидуализировать подход к решению вопроса о терапии аТПОр, а также рассмотреть вариант перевода на альтернативный аТПОр при неэффективности или потере ответа при применении одного аТПОр.

Полученные данные по «переключению» продемонстрировали высокую эффективность применения ромиплостима и элтромбопага во второй линии аТПОр при терапии резистентных форм ИТП. Важен тот факт, что ответ был стабилен в высоком проценте наблюдений. Несомненно, требуются дальнейшие исследования на больших когортах пациентов с целью отработки предикторов эффективности данной тактики терапии.

По результатам данного исследования определена возможность добиться у большей части пациентов (59%) с резистентной формой ИТП при применении аТПОр стойкой многолетней ремиссии без необходимости непрерывного лечения. В диссертационной работе достоверно значимым фактором, негативно влияющим на сохранение ремиссии без лечения, явилось число линий предшествующей назначению аТПОр терапии. Другие изучаемые клинико-гематологические факторы имели косвенное значение.

Важным также является то, что при потере ТО во время ремиссии без лечения возобновление терапии аТПОр позволяет добиться повторного достижения ТО в 84% случаев.

Всё перечисленное свидетельствует о значимости результатов диссертационной работы Мухи Л.А. для науки и практики, которые могут быть внедрены в практику работы учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь по профилю «гематология».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Результаты данного исследования хорошо обоснованы. Объем проведенного исследования позволяет считать полученные данные репрезентативными. Соискателем использованы современные методы исследований, применён системный научный подход. Достоверность проведенного исследования определяется формированием большой когорты (n=456) наблюдений, использованием современных методов диагностики и лечения больных и обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Изложенное дает основание считать, что научные результаты, выводы и практические рекомендации вытекают из проведенных исследований, обоснованы и достоверны. Практические рекомендации актуальны, базируются на полученных данных и могут применяться в клинической работе. Основные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы и отражают основные ее результаты.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований; 8 тезисов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Научные положения и фактические данные, приведённые в диссертационной работе, могут быть использованы в практической и научной деятельности специалистов, участвующих в процессе диагностики и лечения ИТП. Данные диссертации могут быть интегрированы в клиническую практику врачей-гематологов, включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и аспирантов, проводимых на кафедрах по профилю «гематология», а также в программы циклов профессиональной

переподготовки, повышения квалификации и тематического усовершенствования специалистов.

Структура диссертации и ее оформление

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле, изложена на 135 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей примененные методы и характеристики пациентов, двух глав, излагающих результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии, содержащей 147 источников литературы, из которых 15 - отечественные и 132 - зарубежные публикации. Работа содержит 8 таблиц, иллюстрирована 36 рисунками.

Работа написана литературным научным языком, оформлена в соответствии с существующими требованиями, рисунки и таблицы хорошо иллюстрируют изложенный материал.

Во введении соискателем обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, изложены научная новизна и практическая значимость исследования.

В обзоре литературы полно и обстоятельно представлены актуальные сведения об этиологии, особенностях патогенеза, распространенности, современном состоянии диагностики и терапии ИТП. Дано представление о роли аТПОр в терапии ИТП, освещены вопросы возможности взаимного переключения между альтернативными аТПОр, а также возможности долгосрочного применения данных препаратов и их отмены в условиях достигнутой ремиссии. Обзор опубликованных международных исследований продемонстрировал их незавершенность и ограниченность, что подтверждает перспективность и своевременность решения данной проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлены данные о 456 пациентах с ИТП, которым были назначены 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 главе, посвященной результатам собственных исследований, автором подробно и в соответствии с задачами представлены результаты проведенного исследования. Продемонстрированы высокие уровни тромбоцитарного ответа (ТО) - 89% и долгосрочная эффективность (сохранение ответа в 55% случаев при медиане времени лечения 75 недель) при лечении аТПОр, резистентных к стандартной терапии пациентов с ИТП. Частота и скорость достижения ТО на аТПОр в исследуемой когорте пациентов достоверно выше в случае применения ромиплостима (ТО - 90%, медиана достижения – 3 недели), по сравнению с элтромбопагом (ТО - 85%, медиана достижения – 6 недель), $p = 0,0004$. Определены факторы прогноза достижения ТО при использовании каждого из этих препаратов. Отрицательными предикторами достижения ТО на терапию ромиплостимом являются 2 и более линий терапии до назначения ромиплостима ($p < 0,03$), наличие спленэктомии в анамнезе ($p < 0,02$). Продемонстрирована эффективность переключения с одного аТПОр на другой в случае резистентности к первоначально назначенному аТПОр (ТО получен в 76% случаев (при назначении ромиплостима – в 91%, элтромбопага – в 56%)). При условии достижения стойкого полного ТО (в течение 4 недель и более) после постепенного снижения дозы возможна полная отмена аТПОр с сохранением ТО в 59% случаев (при медиане наблюдения 230 недель). Стойкий ТО после отмены аТПОр у больных с полным ТО достоверно ассоциируется с количеством линий лечения до назначения аТПОр, $p = 0,01$. При потере ТО во время ремиссии без лечения возобновление терапии аТПОр позволяет добиться повторного достижения ТО в 84% случаев. Показана возможность достижения повторной ремиссии без лечения в 61% случаев вновь достигнутого стабильного полного ТО.

В итоге, разработан алгоритм терапии агонистами рецептора тромбопоэтина резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении, который позволяет преодолеть резистентность на разных этапах лечения и в дальнейшем использовать тактику наблюдения без терапии.

Выводы хорошо сформулированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Представленные в диссертации данные хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

При анализе диссертации принципиальных замечаний нет. Однако следует отметить, что в работе имеются некоторые стилистические погрешности, опечатки. Указанные недочеты не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение

Диссертационное исследование Мухи Ларисы Анатольевны «Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена задача повышения эффективности лечения пациентов с резистентными формами иммунной тромбоцитопении, имеющая важное значение для гематологии.

По своей форме, актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Мухи Л.А. отвечает требованиям пунктов 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей ред. от 16.10.2024) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Диссертационная работа, автореферат и отзыв на диссертацию Мухи Ларисы Анатольевны «Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина» обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 5 от «28» апреля 2025 г.

Барях Елена Александровна
Доктор медицинских наук
(3.1.28. Гематология и переливание крови),
Профессор кафедры гематологии и трансфузиологии
имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук Барях Елены Александровны
заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

«12» мая 2025 года

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1

+7 (495) 680-05-99

E-mail: rmaro@rmaro.ru

официальный сайт: rmaro.ru

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных

KB

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор



Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1

+7 (495) 680-05-99

E-mail: rmapo@rmapo.ru

официальный сайт: rmapo.ru

В диссертационный совет 21.1.025.01
на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(117998, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1)

В аттестационное дело **Мухи Л.А.**

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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.

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации</p>	<p>Дмитрий Алексеевич Сычев Доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН и.о. ректора</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, ученое звание, должность, место работы</p>	<p>Мирзаев Карин Бадавиевич Доктор медицинских наук, доцент Проректор по научной работе и инновациям</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Барях Елена Александровна, доктор медицинских наук (3.1.28. Гематология и переливание крови) Профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1. Каримова Е.А., Желнова Е.И., Барях Е.А., Гришина Е.Ю., Зотина Е.Н., Гаглоева Д.Э., Якимец В.Н., Кочнева О.Л., Мисюрина Е.Н. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой, осложненной диализзависимой почечной недостаточностью // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и</p>

клиническая практика. 2025. Т. 18. № 2. С. 171-176.

2. Мингалимов М.А., Барях Е.А., Толстых Т.Н., Мисюрин А.В., Кесаева Л.А., Мкртчян А.С., Ковригина А.М., Мисюрина Е.Н., Орлова М.С., Чуднова Т.С., Иванова Д.Д., Кочнева О.Л., Андреев С.С., Яцков К.В., Самсонова И.В., Лысенко М.А. Персонализированный подход к лечению пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой с учетом молекулярного ландшафта: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2025. Т. 18. № 2. С. 177-183.
3. Mingalimov M., Baryakh E., Misyurina E. Molecularly-adapted therapy for untreated diffuse large b-cell lymphoma // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2025. Т. 18. № S1. С. 24.
4. Рукавицын О.А., Удальева В.Ю., Агеева Т.А., Алексеев С.А., Андреев С.С., Барях Е.А., Бобин А.Н., Бобылев В.А., Брижань Л.К., Бузунов А.В., Войтко М.С., Волошин С.В., Вукович А.М., Горенкова Л.Г., Грицаев С.В., Губина Е.В., Губкин А.В., Гусаров В.Г., Давыдов Д.В., Демина Е.А. и др. Гематология. Национальное руководство / (2-е издание, переработанное и дополненное) Москва, 2024.
5. Макацария А.Д., Якубова Ф.Э.К., Лазарчук А.В., Сальникова П.В., Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н., Толстых Т.Н., Чуднова Т.С., Поляков Ю.Ю., Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р.К., Дегтярева Н.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Татаринцева А.Ю., Макацария Н.А., Самбурова

	<p>Н.В. и др. Акушерские и перинатальные риски у пациентов с болезнью Виллебранда // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024. Т. 23. № 2. С. 93-104.</p> <p>6. Трушкин Р.Н., Барях Е.А., Медведев П.Е., Лагойская Ю.А., Семенова Е.А., Фетцер Д.В., Чумиков А.А., Исаев Т.К. Клинический случай мантийноклеточной лимфомы предстательной железы // Онкоурология. 2024. Т. 20. № 3. С. 130-135.</p> <p>7. Мингалимов М.А., Барях Е.А., Кочнева О.Л., Мисюрина Е.Н., Поляков Ю.Ю., Желнова Е.И., Яцков К.В., Макешова А.Б., Толстых Т.Н., Чуднова Т.С., Иванова Д.Д., Лебедев Д.В., Зотина Е.Н., Гаглоева Д.Э., Берегов М.М., Маматтурдиев Э.А., Самсонова И.В., Лысенко М.А. Синоназальная диффузная В-крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы // Онкогематология. 2024. Т. 19. № 2. С. 75-82.</p> <p>8. Толстых Т.Н., Мисюрина Е.Н., Мингалимов М.А., Барях Е.А., Желнова Е.И., Гаглоева Д.Э., Кардовская С.А., Чуднова Т.С., Зотина Е.Н., Иванова Д.Д., Кочнева О.Л., Яцков К.В., Шимановская Л.Т., Марьин Д.С., Макешова А.Б., Чернова Н.Г., Дудина Г.А., Гранаткин М.А., Семина Т.А., Мисюрин А.В. и др. Эффективность лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом по данным Московского онкологического регистра в период с 2019 по 2023 г // Онкогематология. 2024. Т. 19. № 3. С. 99-111.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	125993
Объект	ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	д. 2/1, стр. 1
Телефон	+7 (495) 680-05-99 доб.900

E-mail	rmapo@rmapo.ru
web-сайт	https://rmapo.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Доктор медицинских наук, доцент
проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича подтверждаю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Чеботарева Татьяна Александровна

