

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,  
ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 03 июня 2025 г. № 26

О присуждении Мухе Ларисе Анатольевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Диссертация «Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови в виде рукописи принята к защите 28 марта 2025 года (протокол №12) диссертационным советом 21.1.025.01 (Д 208.050.02), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997, г. Москва, улица Саморы Машела, д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017 г. №508/нк (приказ от 24 сентября 2021 г. № 974/нк, от 07 декабря 2022 № 1700/нк, от 9 июля 2024 №680/нк об изменении состава).

Соискатель Муха Лариса Анатольевна, 1962 года рождения, в 1985 г. окончила лечебный факультет 1 Московского Медицинского института им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело». В 1986-1987 гг. прошла интернатуру по терапии в ГКБ № 52 г. Москвы. С 1987 г работала врачом-гематологом в гематологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы. С 1992 г. по

1994 г. прошла обучение в клинической ординатуре по специальности «гематология» на кафедре госпитальной терапии с курсом гематологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов. После прохождения клинической ординатуры продолжила работу в должности врача-гематолога в ГКБ № 52 г. Москвы. С 2007 г. по настоящее время работает в должности врача-гематолога Центра амбулаторной гематологической помощи Московского городского гематологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина».

Диссертация выполнена на базе кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Виноградова Ольга Юрьевна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Меликян Анаит Левоновна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель научно-клинического отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний.

**Салогуб Галина Николаевна** доктор медицинских наук, доцент,

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института онкологии и гематологии, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация Мухи Л.А. на тему «Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершённой научно-квалификационной работой, в рамках которой рассмотрены важные научные проблемы, актуальные для гематологии.

Отмечено, что впервые представлены результаты долгосрочного нерандомизированного одноцентрового клинического исследования применения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр) - ромиплостима и элтромбопага, в том числе их последовательного применения, у большой когорты пациентов с резистентными формами первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП). Проведен прямой сравнительный анализ эффективности этих препаратов в первой линии аТПОр. В процессе анализа выявлены клиничко-гематологические факторы, влияющие на эффективность ромиплостима, а также продемонстрирована эффективность смены одного аТПОр на альтернативный в случае неэффективности применения первоначально назначенного препарата этой группы, что крайне важно для выработки тактики лечения больных с резистентными формами ИТП. Впервые представлены данные проспективного исследования в условиях одного центра по долгосрочной отмене аТПОр. Определены возможность и условия отмены аТПОр с последующим долгосрочным сохранением ремиссии после прекращения лечения препаратами этой группы, определены предикторы сохранения долгосрочного ответа после отмены.

В отзывах оппонентов указано, что алгоритм терапии аТПОр у больных с резистентным течением ИТП, разработанный автором на основе

проведенного анализа полученных результатов исследования и их интерпретации, позволяет оптимизировать терапевтические подходы в лечении пациентов с данной патологией. Практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Результаты работы имеют несомненный научный и практический интерес.

Отмечается высокая степень личного участия автора: ведение базы данных пациентов, разработка дизайна исследований, формулировка их целей и задач, сбор материала, изучение и детальный анализ литературных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций. По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук Меликян Анаит Левоновна, доктор медицинских наук, доцент Салогуб Галина Николаевна являются ведущими специалистами в области гематологии, ведут научную работу и имеют публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Они входят в состав российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. Доктор медицинских наук Меликян Анаит Левоновна является руководителем профильного подразделения в ведущем российском гематологическом центре, возглавляет авторский коллектив действующих Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении взрослых пациентов. Доктор медицинских наук Салогуб Галина Николаевна является директором Института онкологии и гематологии - одного из основных учреждений России, занимающихся проблемами лечения пациентов гематологического профиля. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

### **Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своём положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук Барях Еленой Александровной, профессором кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, отметила: в диссертационной работе 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 двух препаратов одного терапевтического класса – аТПОр: ромиплостима и элтромбопага, который продемонстрировал долгосрочную эффективность этих препаратов. В процессе анализа выявлены прогностические факторы, влияющие на результаты лечения аТПОр, 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. Впервые в Российской Федерации на самой большой в мире (по литературным данным) когорте пациентов, обследованных в рамках одного центра, представлены данные проспективного исследования по долгосрочной отмене аТПОр при достижении полного тромбоцитарного ответа на терапию с выявлением предикторов сохранения долгосрочной ремиссии после отмены. По результатам данного исследования определены условия и возможность добиться у большей части пациентов (59%) с резистентной формой ИТП при применении аТПОр стойкой многолетней ремиссии без необходимости непрерывного лечения.

Таким образом, диссертационная работа Мухи Л.А. по своей актуальности, научной новизне и теоретической и практической значимости соответствует

критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Отзыв утверждён проректором по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, доцентом Мирзаевым К.Б.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации известно своими исследованиями и публикациями в области гематологии.

Соискатель имеет 13 печатных работ по теме диссертации, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Муха Л.А., Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю. Диагностика и терапия первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых пациентов. Обзор литературы. Гематология Трансфузиология Восточная Европа. 2024. Том 10, № 2. С. 198-209.
2. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Муха Л.А. и др. Результаты долгосрочного лечения резистентных форм первичной иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина. Онкогематология. 2024; 19 (4): 32-43.
3. Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю., Черников М.В., Муха Л.А., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., Птушкин В.В. Возможности терапии

рефрактерной ИТП. MD-Onco, №3, 2024, стр. 16-26.

4. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л., Черников М.В., Муха Л.А., Шихбабаева Д.И., Птушкин В.В. Первичная иммунная тромбоцитопения и агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: возможности отмены лечения при достижении стабильного полного тромбоцитарного ответа. Клиническая онкогематология. 2023. – Т. 16, № 4. – С. 413-425.
5. Ионова Т.И., Виноградова О.Ю., Шелехова Т.В., Шерстнев Д.Г., Пройдаков А.В., Льюрова Е.В., Панкрашкина М.М., Муха Л.А. и др. Изменения качества жизни у пациентов с хронической иммунной тромбоцитопенией в процессе терапии ромиплостимом, его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного исследования. Клиническая онкогематология. 2023. Т. 16. № 2. С. 154-165.

**На автореферат поступили отзывы от:**

**Морозовой Елены Владиславовны** - доктора медицинских наук, руководителя отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;

**Дудиной Галины Анатольевны** - доктора медицинских наук, заведующего отделом онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний, заведующего окружным гематологическим центром, заведующего отделением трансплантации костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток и высокодозной химиотерапии ГБУЗ «Московский клинический научный Центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы;

**Митиной Татьяны Алексеевны** - доктора медицинских наук, руководителя отделения клинической гематологии и иммунотерапии

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского».

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

- **представлен** самый большой российский опыт применения двух препаратов терапевтического класса аТПОр – ромиплостима и элтромбопага, в том числе их последовательного переключения, у пациентов с резистентными формами ИТП;

- **доказано**, что терапия аТПОр первичной иммунной тромбоцитопении, резистентной к стандартному лечению, позволяет достигнуть высокого уровня стабильного тромбоцитарного ответа;

- **продемонстрировано**, что отрицательными предикторами достижения тромбоцитарного ответа на терапию ромиплостимом являются количество линий терапии до назначения ромиплостима, факт спленэктомии в анамнезе;

- **установлено**, что резистентность к одному из аТПОр возможно преодолеть сменой терапии на аТПОр с другим механизмом воздействия;

- **определено**, что стойкая ремиссия ИТП без применения лекарственной терапии достижима у больных с полным стабильным тромбоцитарным ответом, полученным при применении аТПОр во второй и последующих линиях терапии, данное заключение обосновано результатами самого большого опыта в мире (116 пациентов, которым проведено лечение аТПОр с последующей их отменой и динамическим наблюдением) в условиях одного центра;

- **продемонстрировано**, что стойкая ремиссия после отмены аТПОр у

больных с полным тромбоцитарным ответом, достигнутым в процессе терапии, достоверно ассоциируется с количеством линий лечения до назначения аТПОр

- **разработан** алгоритм лечения резистентных форм ИТП с использованием аТПОр, их сменой при наличии к первично назначенному аТПОр, отменой лечения в случае достижения полного тромбоцитарного ответа.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

- **проведен** прямой сравнительный анализ эффективности применения аТПОр, с учетом различий по их структуре, региону взаимодействия с рецептором ТПО и способов введения;

- **прослежены** долгосрочные результаты применения аТПОр, переключения и их отмены на большой когорте пациентов в условиях одного центра.

- **представлены** данные проспективного исследования по долгосрочной отмене аТПОр при достижении полного тромбоцитарного ответа на терапию;

- **выявлены** предикторы сохранения долгосрочной ремиссии после отмены аТПОр.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

- **продемонстрирован** долгосрочный эффект ромиплостима и элтромбопага у пациентов с резистентной первичной ИТП;

- **выявлены** клинико-гематологические факторы прогноза долгосрочной эффективности этих препаратов;

- **продемонстрирована** эффективность смены аТПОр в случае неэффективности применения предшествующего препарата этой группы, что весьма значимо для выработки тактики лечения больных с данной патологией;

- **определены** возможность и условия отмены лечения аТПОр больных первичной ИТП;

- **выявлены** клинико-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;

- **разработан** алгоритм терапии агонистами рецептора тромбopoэтина резистентных форм ИТП, который позволяет преодолеть резистентность на разных этапах лечения и в дальнейшем использовать тактику наблюдения без терапии.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что** исследование проведено на высоком методическом уровне с использованием современных методов диагностики. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием современных методов. Достоверность полученных данных обеспечена достаточным количеством наблюдений. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют целям и задачам исследования.

**Личный вклад соискателя** состоит в участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: в разработке дизайна исследования, в соответствии с которым осуществлялось клинико-лабораторное обследование пациентов, изучение данных анамнеза, их динамическое наблюдение, оценка эффективности терапии, создании базы данных и статистической обработке полученных результатов, непосредственном участии в лечении пациентов, апробации и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях.

**В рамках дискуссии оппонентами были заданы следующие вопросы:**

Вопросы оппонента Салогуб Галины Николаевны:

1. На основании каких критериев устанавливался диагноз резистентной ИТП?
2. Чем Вы можете объяснить лучшие результаты терапии ромиплостимом ИТП в группе пациентов с сохраненной селезенкой?
3. С Вашей точки зрения, является ли монотерапия агонистами тромбopoэтиновых рецепторов достаточной для лечения резистентной ИТП?

Соискатель Муха Лариса Анатольевна аргументированно ответила на все задаваемые в процессе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло сомнений в высокой значимости, актуальности и новизне работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается сформулированными обоснованными выводами, логично вытекающими из полученных результатов и соответствующих цели и задачам исследования.

Диссертация Мухи Л.А. на тему «Тактика лечения резистентных форм иммунной тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача, которая соответствует критериям, установленным требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от 03 июня 2025 года принято решение присудить Мухе Ларисе Анатольевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из которых 8 докторов наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 20 против присуждения учёной степени – 0

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

03 июня 2025 года

Галина Анатольевна Новичкова

Николай Владимирович Жуков