

В диссертационный совет 21.1.025.01,  
при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии  
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Латышевой Елены Александровны на диссертационную работу Огневой Анны Леонидовны на тему "Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбопоэтина в лечении геморрагических проявлений синдрома Вискотта-Олдрича у детей", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология.**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Тромбоцитопения является достаточно частым симптомом первичных иммунодефицитов, однако протоколов ведения данного осложнения у пациентов с врожденными дефектами до сегодняшнего дня не существует. Одной из форм врожденных дефектов иммунной системы в структуре потенциально фатальных осложнений которой тромбоцитопения играет ключевую роль, является синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome, WAS). Куративной опцией данного заболевания служит аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако сохраняется высокий риск формирования осложнений до проведения ТГСК, в первую очередь – тяжелых кровотечений, которые встречаются у 30% пациентов и 10-20% заканчиваются летальным исходом.

В зарубежной и отечественной литературе существуют единичные описания клинических случаев использования различных препаратов, направленных на купирование геморрагического синдрома и коррекции тромбоцитопении. Гипотеза о том, что агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) (ромиплостим и элтромбопаг), которые успешно используются при иммунной тромбоцитопении (ИТП) и других гемопатиях, могут увеличивать количество тромбоцитов при WAS, привлекательна, однако исследований по изучению применения ромиплостима у пациентов с WAS ранее не проводилось. Также отсутствуют работы по изучению эффективности элтромбопага в крупных когортах больных с WAS.

Настоящая диссертационная работа посвящена данной сложной проблеме: оптимизации консервативной терапии при WAS, а также исследованию механизмов тромбоцитопении, на которые могут влиять аТПО-р, что делает ее чрезвычайно важной и значимой в научно-практическом плане.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Диссертантом Огневой А.Л. впервые проведено исследование по изучению эффективности и безопасности аТПО-р на большой выборке детей с WAS (92 пациента) для лечения геморрагических проявлений и коррекции тромбоцитопении при WAS. По данным пилотного исследования продемонстрировано, что применение ромиплостима в когорте пациентов с WAS позволило добиться тромбоцитарного ответа и полного купирования геморрагического синдрома у 60% (40/67) пациентов с WAS в течение длительного времени без потребности в использовании трансфузий тромбоконцентрата.

Важным с точки зрения практической значимости является установленный факт эффективности конверсии терапии на альтернативный

аТПО-р, что позволило добиться полного ответа и купирования геморрагических рецидивирующих эпизодов у 33% пациентов после переключения на элтромбопаг и у 43% после назначения ромиплостима. В литературе имеются ограниченные данные, описывающие исходы у пациентов с различными видами тромбоцитопений, перешедших с терапии ромиплостимом на терапию элтромбопагом и наоборот, а исследования у больных с WAS отсутствуют.

Кроме того, в данной диссертационной работе автором убедительно показано, что наиболее значимыми параметрами, определяющими тромбоцитарный ответ являются тип мутации гена WAS, тяжесть заболевания и количество тромбоцитов до инициации терапии.

Научная новизна диссертационного исследования и степень достоверности результатов проведенного исследования не вызывает сомнений.

### **Значимость результатов диссертации для науки и практики**

Проведенные диссертантом исследования имеют большое научно-практическое значение и используются при лечении геморрагических осложнений у пациентов с WAS до проведения ТГСК.

Полученные результаты исследования легли в основу алгоритма выбора терапии тромбоцитопении в группе пациентов с WAS в соответствии с клинико-биологической стратификацией пациентов. Впервые определена группа пациентов высокого риска (пациенты с терминирующими мутациями гена WAS, тяжестью заболевания  $> 4$  баллов, инициальным количеством тромбоцитов  $< 25 \times 10^9$  л), для которой детектированы срочные показания к проведению ТГСК, и группа больных с WAS низкого риска (пациенты с миссенс мутациями гена WAS, тяжестью заболевания  $< 4$  баллов, инициальным количеством тромбоцитов  $> 25 \times 10^9$  л), которая имеет возможность более долгого ожидания, включая поиск неродственного донора

в Российских и международных банках доноров. Учитывая, что в проведенном исследовании у части пациентов констатирована рефрактерность к проводимому лечению аТПО-р, идентификация клинко- лабораторных маркеров и поиск предикторов, ассоциированных с достижением\недостижением ответа на терапию аТПО-р, представляет важную задачу.

Проведенные лабораторные исследования в диссертационной работе показали, что терапия аТПО-р у пациентов с WAS восстанавливает нормальное распределение между стадиями созревания мегакариоцитов путем воздействия на мегакариобласты, что является биологическим обоснованием применения данной терапии при WAS.

### **Содержание диссертации и ее завершенность**

Диссертационная работа Огневой Анны Леонидовны построена по традиционному плану и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их обсуждение, а также выводы, практические рекомендации, список сокращений и список используемой литературы. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, содержит 29 рисунков и 11 таблиц. Библиография содержит 156 источников литературы.

Во введении автором сформулирована цель и задачи исследования, обозначена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы приведены общая характеристика и концепция патогенеза WAS, включая последние исследования о роли WASP в тромбоцитах и возможных механизмах тромбоцитопении при данном синдроме. Автор подробно описывает основные принципы лечения больных с WAS. Данная глава содержит все необходимые данные для формирования

понимания актуальности темы исследования, методах диагностики и терапии пациентов с WAS.

В главе «Материалы и методы» представлена детальная характеристика групп пациентов, включенных в пилотное ретроспективное и проспективное исследования. Автором охарактеризован алгоритм и дизайн исследования, описаны методы исследований, использованные в работе, приведены критерии оценки ответа на терапию.

Результаты исследований, изложенные в третьей главе, представлены подробно. Автором проведен подробный анализ эффективности и безопасности терапии аТПО-р у пациентов с WAS в соответствии с представленным дизайном исследования. В отношении пациентов, не достигших тромбоцитарного ответа, или больных, у которых были зафиксированы нежелательные явления (НЯ), показана эффективность cross-over терапии на альтернативный аТПО-р. Диссертантом также проведен анализ значимости таких прогностических факторов, как возраст, тяжесть заболевания, тип мутации гена *WAS*, индекс экспрессии *WASP*, количество тромбоцитов до инициации терапии ромиплостимом/эльтромбопагом. В результате проведенного анализа выявлены основные факторы, ассоциированные с достижением тромбоцитарного ответа, которые легли в основу алгоритма выбора терапии тромбоцитопении в группе пациентов с WAS. Параллельно с клиническими исследованиями в данной главе автор приводит результаты исследований по изучению патомеханизмов тромбоцитопении при WAS, на которые могут положительно влиять аТПО-р. На сегодняшний день в мире существуют единичные работы по изучению мегакариоцитов у пациентов с WAS. Важным заключением явились выводы о влиянии ромиплостима на мегакариопоэз у пациентов с WAS.

В главе «Обсуждение результатов» автор обобщает и анализирует полученные данные. Достоверность полученных результатов не вызывает

сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

### **Подтверждение публикации основных результатов в научной печати**

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 4 в зарубежных журналах, индексируемых реферативными базами данных Web of Science или Scopus.

Получен патент на изобретение №2784361: «Способ коррекции тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта-Олдрича».

### **Заключение**

Диссертационная работа Огневой Анны Леонидовны на тему "Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбопоэтина в лечении геморрагических проявлений синдрома Вискотта-Олдрича у детей", представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации терапии геморрагических проявлений у детей с синдромом Вискотта-Олдрича.

Диссертационная работа Огневой Анны Леонидовны имеет большую ценность для отечественной педиатрии/иммунологии, так как позволяет улучшить выживаемость категории пациентов с WAS. По актуальности, объему проведенных исследований и детальности анализа, научной новизне,

практической значимости настоящая диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), а ее автор, Огнева А.Л., заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент кафедры  
клинической иммунологии факультета  
МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России,  
заведующая отделением иммунопатологии клиники  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Латышева Елена Александровна

Подпись Латышевой Елены Александровны заверяю:

Подпись *Латышева Е.А.*  
**ЗАВЕРЯЮ**  
Учёный секретарь ФГБУ  
«ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА России  
*А.А. Бласова*  
«07» ноября 2025 г.



Адрес организации: 115522, Российская Федерация,  
г. Москва, Каширское шоссе, дом 24  
Телефон: (499) 311-67-78  
E-mail: ealat@mail.ru

**СВЕДЕНИЯ**  
**об официальном оппоненте**

по диссертации Огневой Анны Леонидовны "Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбоцитина в лечении геморрагических проявлений синдрома Вискотта-Олдрича у детей", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология и защищаемой в диссертационном совете 21.1.025.01.

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, по кафедре)	Основные работы, опубликованные в рецензируемых журналах за последние 5 лет
Латышева Елена Александровна	1978, Российское	заведующая отделением иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24 Телефон: (499) 311-67-78 E-mail: ealat@mail.ru	Доктор медицинских наук 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология	доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГАОВ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России	1. Kostinova, A.M. Assessment of Immunogenicity of Adjuvanted Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine in Healthy People and Patients With Common Variable Immune Deficiency. / A.M. Kostinova, N.K. Akhmatova, E.A. Latusheva, et al. // Frontiers in immunology – 2020 – Vol.11:1876. 2. Астахова, Е.А. Стимуляции В-клеток в системе ИЛ-21/CD40L в норме и у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью. / Е.А. Астахова, Е.А. Фролов, А.Б. Шилкина, ...Е.А. Латышева и соавт. //


Иммунология. – 2021 - Т.41 - № 6 - С.631-640.

3. Shelyakin, P. V. Naïve Regulatory T Cell Subset Is Altered in X-Linked Agammaglobulinemia/ P. V. Shelyakin, K. R. Lurur, E. S. Egorov... E.A. Latysheva et al. // Frontiers in Immunology. – 2021 – Vol.12, 697307.

4. Shararova, S.O. Geographical Distribution, Incidence, Malignancies, and Outcome of 136 Eastern Slavic Patients With Nijmegen Breakage Syndrome and NBN Founder Variant c.657\_661del5. / S.O. Shararova, O.E. Rashchenko, A.V. Vondarenko,... E.A. Latysheva et al. // Frontiers in Immunology. – 2021 – Vol. 11:602482.

5. Андреев, И.В. Поствакцинальный и постинфекционный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2/И.В. Андреев, К.О. Нечай, А.И. Андреев,... Е.А. Датышева и соавт.// Иммунология. - 2022 – Т.43 - № 1 – С. 18-32.

6. Иванова, С.Д. Новые мутации в гене ВТК у российских пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией./ С.Д. Иванова, И.А. Булгушева, Е.А.

					<p>Латышева, и соавт. // Иммунология. – 2022 - Т. 43 - №1 - С.33-43.</p> <p>7. Chen, L. Comparison of disease phenotypes and mechanistic insight on causal variants in patients with DADA2./ L. Chen, A. Mamutova, A. Kozlova,... E.A. Latusheva et al // J Allergy Clin Immunol. – 2023 - Vol. 152 - №3 – P. 771-782.</p>
--	--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. На обработку персональных данных согласна.

Доктор медицинских наук, доцент кафедры  
 клинической иммунологии факультета  
 МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
 Минздрава России,  
 заведующая отделением иммунопатологии клиники  
 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России



Латышева Елена Александровна

Подпись д.м.н., доцента Латышевой Елены Александровны заверяю:

