

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 Бойченко Эльмиры Госмановны на диссертационную работу Огневой Анны Леонидовны на тему "Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбоцитина 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

Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome, *WAS*) – представляет собой генетически детерминированное заболевание, которое находится на стыке нескольких дисциплин (педиатрия, иммунология, гематология, онкология, трансплантология). Мультисистемность процесса (первичный иммунодефицит, тромбоцитопения, экзема, предрасположенность к развитию аутоиммунных осложнений и злокачественных новообразований) и сложная клиническая картина (кровоточивость, поражение кожи, подверженность инфекциям, в т.ч. вследствие реактивации оппортунистической флоры) требуют принятия оперативных терапевтических решений в зависимости от тяжести заболевания у конкретного пациента на основе четкого терапевтического алгоритма.

Лечение пациентов с *WAS* представляет собой непростую задачу, поскольку тромбоцитопения – самый ранний и постоянный симптом *WAS* – нередко приводит к тяжелым, в том числе и угрожающим жизни, кровотечениям. Единственным доступным излечивающим методом при этом заболевании является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Поэтому основная проблема заключается в оптимизации терапии до проведения ТГСК и поддержании удовлетворительного соматического статуса больного. Существенное значение приобретают 2 аспекта: определение первоочередных показаний к ТГСК и выбор оптимальной стратегии подготовки, которая нередко занимает достаточно продолжительный период.

Стратификация пациентов по срокам проведения ТГСК должна проводиться на основании прогностических факторов, с учетом биологической гетерогенности и риска развития тяжелых осложнений. Подготовка пациентов к ТГСК представляет собой чрезвычайно важную проблему, поскольку оказывает влияние на исход заболевания и качество жизни пациента. Трансфузии тромбоконцентрата обладают короткой эффективностью и приводят к дополнительной аллоиммунизации, рефрактерной тромбоцитопении и повышенному риску отторжения трансплантата при последующей ТГСК. Поэтому поиск путей, представляющих альтернативу трансфузиям тромбоконцентрата, является важным и клинически значимым. Принимая во внимание успешность использования агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) при различных формах тромбоцитопении, применение их при *WAS* представляет собой оптимизирующую опцию консервативной терапии. Учитывая различную фармакодинамику и механизмы действия имеющихся в наличии аТПО-р, а также ранний возраст пациентов, подверженных инфекциям ЖКТ с нарушением биодоступности лекарственных средств, важен выбор конкретного агониста. Кроме того, вопрос о безопасности аТПО-р у пациентов с мультисистемным заболеванием, особенно при продолжительном использовании, приобретает особое значение. Исходя из этого, сравнительный анализ эффективности и безопасности ромипломтима против элтромбопага позволяет изучить подлежащие биологические механизмы действия аТПО-р при *WAS* и открывает новые перспективы терапии.

Разработка потенциально нового подхода к лечению пациентов с *WAS* – применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) с оценкой эффективности и безопасности данной терапии, а также исследованием механизмов тромбоцитопении при *WAS*, на которые могут влиять аТПО-р, - является актуальным и важным исследованием.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна диссертационной работы Огневой А.Л. не вызывает сомнений.

В работе впервые в мире на большой выборке детей с *WAS* (92 ребенка с генетически верифицированным диагнозом синдром Вискотта-Олдрича в возрасте от 16 дней до 15 лет) доказана эффективность и безопасность применения аТПО-р для лечения геморрагических проявлений и коррекции тромбоцитопении при *WAS*.

В рамках проведенного пилотного исследования продемонстрировано, что применение терапии с использованием ромипломтима у детей с *WAS* позволило снизить риск развития угрожающих жизни кровотечений, добиться стабильных значений

количества тромбоцитов и стабилизации клинических проявлений геморрагического синдрома.

На основании проведенного рандомизированного прямого сравнительного исследования эффективности двух аТПО-р - ромиплостима и элтромбопага – установлены прогностические факторы, влияющие на вероятность достижения ответа на аТПО-р при *WAS*, сформулированы принципы выбора препарата в терапии первой и второй линии, показана эффективность конверсии терапии на альтернативный аТПО-р.

Впервые в рамках данной работы представлено биологическое обоснование эффективности терапии аТПО-р и продемонстрировано положительное влияние терапии ромиплостимом на дефекты созревания мегакариоцитов при *WAS*.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждается отсутствием аналогичных исследований в доступной литературе. Объем и репрезентативность собранного клинического материала с длительным периодом наблюдения и мониторингом данных позволило получить автору обоснованные результаты и сформулировать достоверные выводы и практические рекомендации.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Данные, полученные в ходе диссертационной работы Огневой А.Л., позволили улучшить результаты лечения *WAS* у детей и снизить риск развития угрожающих жизни кровотечений, оптимизировать консервативную терапию при подготовке к ТГСК. На основании полученных результатов разработан алгоритм выбора аТПО-р в соответствии с клинико-биологической стратификацией пациентов, изучена кинетика достижения тромбоцитарного ответа при проведении терапии аТПО-р, показана эффективность и безопасность терапии аТПО-р, в том числе, при конверсии терапии, определена тактика ведения больных с рефактерной тромбоцитопенией, сформулированы принципы подбора конкретного препарата в разных линиях терапии.

Научно-практическая ценность и уникальность данной работы определяется тем, что она предлагает четкую модель стратификации пациентов по срокам проведения ТГСК, а также определяет стратегию консервативной терапии (коррекции тромбоцитопении) до наступления сроков проведения ТГСК.

Таким образом, на основе выполненной работы установлены прогностические критерии эффективности аТПО-р, разработаны новые подходы к консервативному лечению и сформулированы стандарты терапии при *WAS*.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного Огневой А.Л. исследования имеют большое научно-практическое значение и используются с целью коррекции тромбоцитопении у пациентов с *WAS*: практические рекомендации внедрены в клиническую практику отделения иммунологии и отделения стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России при лечении пациентов с *WAS*. Основные положения диссертационного исследования используются в педагогическом процессе кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры аллергологии и иммунологии, кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Огневой Анны Леонидовны оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам. Она состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы. Работа изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками и 11 таблицами. Библиография содержит 156 источников литературы, в том числе отечественных ссылок 7, иностранных - 149.

Во введении автор излагает общее состояние темы диссертационного исследования и представляет ее актуальность, определяет степень разработанности проблемы, четко формулирует цель и задачи диссертационного исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов, обосновывая необходимость своих исследований.

Приведены сведения о личном вкладе автора, публикациях результатов диссертационного исследования, дана характеристика объема и структуры диссертации.

В обзоре литературы автор дает общую характеристику и описывает биологические основы заболевания, исторические и современные концепции патогенеза тромбоцитопении при *WAS*. Уделено большое внимание терапевтическим подходам к лечению *WAS*, включая подробное описание излечивающих и консервативных опций терапии. На высоком уровне освещены современные данные, касающиеся биологии

заболевания и механизмов действия различных аТПО-р и кинетики достижения тромбоцитарного ответа. Представляя различные лечебные подходы, автор также выделяет имеющиеся проблемы, требующие решения и обосновывающие проведенное исследование.

Глава, посвященная *материалам и методам*, написана детально, дает исчерпывающее представление обо всех использованных в работе диагностических, исследовательских и терапевтических методах. Представлены клиничко-лабораторная и молекулярно-генетическая характеристики включенных в исследование пациентов, указаны диагностические критерии и методы подтверждения заболевания, описаны принципы стратификации больных на основании модифицированной шкалы оценки тяжести состояния пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича. Изложены дизайн ретроспективного пилотного и проспективного исследований, критерии оценки первичного ответа и безопасности терапии, методология биологического обоснования терапии с применением аТПО-р.

Приведены критерии оценки эффективности терапии на основании тромбоцитарного ответа и выраженности геморрагического синдрома (в соответствии со шкалой кровотечений ВОЗ). Изложены принципы статистической обработки полученных данных.

Результаты работы, изложенные в главе 3, представлены подробно и последовательно в соответствии с дизайном исследования.

В данном разделе автор подробно излагает результаты эффективности и безопасности пилотного ретроспективного исследования с применением ромиплостима и сравнительного проспективного исследования: ромиплостим против элтромбопага. Приведены результаты ретроспективного исследования с применением ромиплостима (67 пациентов, 60% первичного тромбоцитарного ответа), указаны закономерности индукции тромбоцитарного ответа, динамика геморрагического синдрома, в т.ч. у пациентов, рефрактерных к терапии ромиплостимом.

При прямом сравнительном исследовании эффективности двух видов аТПО-р показано, что оба препарата эффективны, с вероятностью достижения общего тромбоцитарного ответа 73% в группе пациентов, получавших ромиплостим, и 43% в группе элтромбопага, что сопровождалось значительным снижением геморрагического синдрома и потребности в трансфузиях тромбоконцентрата. Интерес представляет раздел, в котором приведен анализ эффективности конверсии (cross-over) терапии. Впервые в когорте пациентов с WAS показана эффективность конверсии терапии на альтернативный аТПО-р; совокупная эффективность терапии аТПО-р с учетом альтернативной терапии

составила 87%. На основе изучения осложнений, развившихся в ретроспективном и проспективном исследованиях, проведен анализ безопасности терапии аТПО-р. Установлены основные прогностические факторы эффективности ромиплостима и элтромбопага, ассоциированные с достижением тромбоцитарного ответа и с эффективностью лечения: тяжесть заболевания, тип мутации гена *WAS* и инициальное количество тромбоцитов до терапии. Исследованы патогенетические механизмы тромбоцитопении при *WAS*, на которые могут положительно влиять аТПО-р (концентрация эндогенного тромбопоэтина и состояние мегакариопоэза). Представлен алгоритм выбора терапии тромбоцитопении в группе пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича.

В разделе *обсуждение результатов* подведены и проанализированы итоги работы. Автором суммируются, сопоставляются и обобщаются полученные в ходе диссертационного исследования данные, которые позволяют предположить, что аТПО-р могут приводить не только к повышению количества тромбоцитов, но и влиять на их функцию. Обосновывается конверсия терапии на альтернативный аТПО-р при первичной неэффективности лечения и для пациентов, у которых развились нежелательные явления. Установленные закономерности о восстановлении нормального распределения между стадиями созревания мегакариоцитов путем воздействия аТПО-р на мегакариобласты явились биологическим обоснованием терапии с применением аТПО-р у пациентов с *WAS*. Полученные в ходе настоящего исследования данные легли в основу алгоритма терапии тромбоцитопении с применением аТПО-р, который определяет объем консервативного лечения и срочность проведения ТГСК у пациентов с *WAS*.

Сформулированные автором выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования, соответствуют поставленной цели и задачам работы. Таким образом, представленная диссертационная работа является законченным научным трудом, выполненном на современном методическом уровне и демонстрирующим достоверность и значимость полученных результатов. Работа наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации и позволяет составить целостное и объективное впечатление о работе.

Подтверждение публикации основных результатов в научной печати

По теме диссертации опубликовано 10 печатных 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».

Замечаний по диссертационной работе нет.

В порядке научной дискуссии предлагаю следующие вопросы:

1. Тромбоцитарный ответ после введения первой дозы ромиплостима был зафиксирован в течение первой недели как у пациентов с полным и частичным ответом, так и у пациентов с отсутствием тромбоцитарного ответа (на фоне терапии в течение первой недели отмечалось повышение числа тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ с последующим падением до $11 \times 10^9/\text{л}$ к третьей неделе лечения). Чем Вы объясните временный эффект с последующей его потерей в группе пациентов с отсутствием тромбоцитарного ответа?
2. Какие механизмы лежат в основе контроля над клиническими проявлениями геморрагического синдрома в ходе терапии аТПО-р у пациентов, рефрактерных к терапии ромиплостимом (на протяжении всего периода лечения ни у одного из пациентов, не ответивших на терапию. Не было зафиксировано тяжелых кровотечений III-IV степени)?
3. Чем можно объяснить более высокий процент потери ответа в группе Ромиспластима (3/11, 27%), по сравнению с группой Элтромбопага (1/7, 14%)?

Заключение

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

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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,

заведующая отделением онкологии/гематологии

СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный

клинический специализированный центр высоких

медицинских технологий».

Главный детский гематолог Комитета

по Здравоохранению г. Санкт-Петербурга



Бойченко Эльмира Госмановна

«23» октября 2023

Подпись Бойченко Эльмиры Госмановны заверяю:

Заместитель главного врача по кадрам

СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный
клинический специализированный центр высоких
медицинских технологий»



Максимова Вероника Вадимовна

Адрес организации: Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий" (Детская городская больница №1) 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А., тел.: +7 (812) 217-21-21, email: db1@zdrav.spb.ru

Сайт: www.dgb.spb.ru

СВЕДЕНИЯ
об официальном оппоненте

по диссертации Огневой Анны Леонидовны "Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбоцитина в лечении геморагических проявлений синдрома Вискотта-Олдрича у детей", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 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
Бойченко Эльмира Госмановна	1958 Российская Федерация	Главный детский гематолог Санкт-Петербурга, заведующая отделением онкологии/гематологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Детская городская больница №1), Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, дом 14	Доктор медицинских наук 3.1.21 – Педиатрия 3.1.28 – Гематология и переливание крови	-	1. Шарлай, А.С. Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников/ А.С. Шарлай, О.И. Илларионова, Ю.Г. Федюкова, и соавт. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019 - Т.18 - №2 - С. 66-74. 2. Gindina, T. Unique case of e6e2 BCR-ABL1 fusion gene transcript in an infant with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. / G. Tsaur, N. Mamaev, B. Afanasyev et al. // Molecular Cytogenetics. - 2019. – Vol.12 (suppl.1). – P. 40-41. 3. Popov, A. Prognostic value of minimal residual disease measured by flow-cytometry in two cohorts of infants with acute lymphoblastic leukemia treated

		<p>Телефон: (812) 735-49-81, (812) 736-27-98 E-mail: boychenko- elmita@yandex.ru</p>		<p>according to either MLL-Vaby or Interfant protocols. / A.Porov, V.Vuldini, P. De Lorenzo, et al. // <i>Leukemia</i> – 2020 - Vol.34 - №11, 3042–3046.</p> <p>4. Цатур, Г.А. Прогностическая роль различных перестроек 11q23/КМТ2А у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом. / Г.А. Цатур, Т.О. Ригер, А.М. Попов, и соавт. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021 - Т.20 - № 1 - С.27-39.</p> <p>5. Tsaur, G. Prognostic value of minimal residual disease measured by fusion-gene transcript in infants with КМТ2А-rearranged acute lymphoblastic leukemia treated according to the MLL-Vaby protocol. / A.Porov, T. Riger, A. Kustanovich et al. // <i>British Journal of Haematology</i>. – 2021. – Vol. 193. – Issue 6. – P.1151-1156</p> <p>6. Бойченко, Э.Г. Хронический миелолейкоз у детей: редкая и уникальная болезнь. / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022 – Т.21 - № 1 - С.156-172.</p> <p>7. Porov, A. Incidence and prognostic value of central nervous system involvement in infants with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treated according to the MLL-Vaby protocol. / G.Tsaur, Zh.Permikh, V.Fominikh et al. // <i>Pediatric</i></p>
--	--	--	--	---

				<p><i>Blood & Cancer</i> . – 2022. – https://doi.org/10.1002/rbc.29860</p> <p>8. Шагдигева Е.В. Особенности инвазивных инфекций, обусловленных <i>Aspergillus spp.</i>, у детей на фоне негематологических заболеваний: результаты ретроспективного исследования. / Шадривова О.В., Козлова О.П., Динкина Ю.В. и др. // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – Т. 25 (2). – С.39-46. DOI: 10.24412/1999-6780-2023-2-39-46</p> <p>9. Горюкова, О. Efficacy of combined immunosuppression with or without eltrombopag in children with newly diagnosed aplastic anemia. / О. Горюкова, G. Novichkova, T. Salimova, et al. // Blood advances – 2023 – Vol. 7 - №6, 953–962.</p> <p>10. Бойченко, Э.Г. Лейкоз из тучных клеток: демонстрация клинического случая лейкоза из тучных клеток у ребенка и обзор литературы. / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2023 – Т.22 - №1 – С.26-138.</p> <p>11. Роров, А. Genetic characteristics and treatment outcome in infants with KMT2A gemtline В-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results of MLL-Baby protocol. / А.Роров, G.Tsaur, Z.Permikin, et al. // Pediatric blood & cancer. – 2023 – Vol.70(4), e30204.</p>
--	--	--	--	---

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

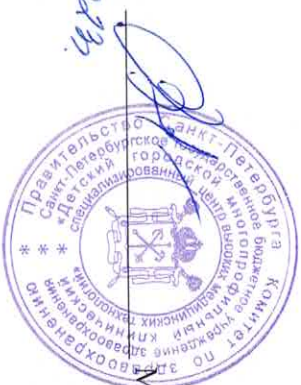
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением онкологии/гематологии
СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный
клинический специализированный центр высоких
медицинских технологий»

Бойченко Эльмира Госмановна

Подпись д.м.н., профессора Бойченко Эльмиры Госмановны заверяю:

Заместитель главного врача по кадрам
СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный
клинический специализированный центр высоких
медицинских технологий»

04.05.2023



Максимова Вероника Вадимовна