

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 7 декабря 2023 г. №26

О присуждении Огневой Анне Леонидовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология.

Диссертация «Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбозина в лечении геморрагических проявлений синдрома Вискотта-Олдрича у детей» по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология в виде рукописи принята к защите 06 октября 2023 года (протокол №20) 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 об изменении состава).

Огнева Анна Леонидовна, 1994 года рождения, окончила педиатрический факультет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия». С 2017 по 2019 гг. проходила обучение в

ординатуре по специальности «Педиатрия» в Национальном медицинском исследовательском центре имени Дмитрия Рогачева. С 2019 г. по 2022 г. проходила обучение в аспирантуре по специальности «Иммунология». С 2019 г. по настоящее время работает в отделении иммунологии врачом-педиатром Национального медицинского исследовательского центра имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе отделения иммунологии Национального медицинского исследовательского центра имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Новичкова Галина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Щербина Анна Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Латышева Елена Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением иммунопатологии ФГБУ "ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России.

Бойченко Эльмира Госмановна - доктор медицинских наук, заведующая отделением онкологии/гематологии СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация 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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема, актуальная для педиатрии и иммунологии по лечению геморрагических проявлений у детей с синдромом Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) агонистами рецептора тромбопоэтина. Достоверность и обоснованность выводов не вызывает сомнений, исходя из репрезентативности выборки и применённых современных методов статистической обработки. Отмечено, что результаты проведенного диссертантом исследования имеют большое научно-практическое значение. На основании полученных результатов исследования диссертантом разработан алгоритм выбора агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) в соответствии со стратификацией пациентов. Предлагаемый алгоритм описывает не только подход к терапии тромбоцитопении при синдроме WAS, но и предлагает факторы, которые должны учитываться при данной стратификации. Практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Результаты работы имеют несомненный научный и практический интерес.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, доцент Латышева Елена Александровна является ведущим специалистом в области иммунологии, ведет научную работу и имеет публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Официальный

оппонент Бойченко Эльмира Госмановна - доктор медицинских наук, заведующая отделением онкологии/гематологии СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» является ведущим специалистом в области педиатрии и имеет публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в своём положительном отзыве, составленном заведующим кафедрой педиатрии Овсянниковым Дмитрием Юрьевичем и заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Татаурщиковой Натальей Станиславовной, утвержденным Костиным Андреем Александровичем – первым проректором - проректором по научной работе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы» отметило, что диссертация Огневой Анны Леонидовны на тему «Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбopoэтина в лечении геморрагических проявлений синдрома Вискотта-Олдрича у детей», выполненная под руководством д.м.н., профессора Новичковой Галины Анатольевны и д.м.н. профессора Щербины Анны Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оценке эффективности и безопасности агонистов рецептора тромбopoэтина в лечении геморрагических проявлений у детей с синдромом Вискотта-Олдрича. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Огнева Анна Леонидовна достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия; 3.2.7. – Иммунология. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации.

Соискатель имеет 10 печатных работ по теме диссертации, 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. Также соискателем получен патент на изобретение №2784361: «Способ коррекции тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта-Олдрича». Во всех вышеуказанных работах отмечается высокая степень личного участия авторов: 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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1) Феномен конверсии группы крови донора на группу крови реципиента после АВ0-несовместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича / **Хорева А.Л.**, Трахтман П.Э., Козловская С.Н., Митраков К.В., Бриллиантова В.В., Попов А.М., Балашов Д.Н. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019;18(2):103-107.

- 2) Безопасность и эффективность ромиплостима в лечении тромбоцитопении у детей с синдромом Вискотта–Олдрича: результаты ретроспективного исследования / **Хорева А.Л.**, Абрамова И.Н., Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Роппельт А.А., Бурлаков В.И., Першин Д.Е., Ларин С.С., Райкина Е.В., Варламова Т.В., Киева А.М., Воронин К.А., Масчан А.А., Новичкова Г.А., Щербина А.Ю. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;19(4):39-49.
- 3) Особенности внутриклеточной кальциевой сигнализации тромбоцитов при синдроме Вискотта–Олдрича / Мартьянов А.А., Морозова Д.С., **Хорева А.Л.**, Пантелеев М.А., Щербина А.Ю., Свешникова А.Н. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;19(1):100-107.
- 4) Разработка метода диагностики синдрома Вискотта–Олдрича путем оценки экспрессии белка WASP с использованием проточной цитофлуориметрии / Першин Д.Е., Лодоева О.Б., Фадеева М.С., Мерсиянова И.В., **Хорева А.Л.**, Владимиров И.С., Воронин К.А., Бриллиантова В.В., Варламова Т.В., Ведмедская В.А., Родина Ю.А., Райкина Е.В., Масчан М.А., Щербина А.Ю. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;19(2):141-151.
- 5) Лимфаденопатия по типу болезни Розай–Дорфмана у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича: сложности диагностики / Швец О.А., Абрамов Д.С., **Хорева А.Л.**, Першин Д.Е., Киева А.М., Пшонкин А.В. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;19(1):108-115.
- 6) Длительный устойчивый смешанный химеризм у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Блудова В.О., Лаберко А.Л., Родина Ю.А., Бриллиантова В.В., Райкина Е.В., **Хорева А.Л.**, Першин Д.Е., Терещенко Г.В., Щербина А.Ю. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2021;20(2):148-155.

- 7) Efficacy of romiplostim in treatment of thrombocytopenia in children with Wiskott-Aldrich syndrome / **Khoreva A.**, Abramova I., Deripapa E., Rodina Y., Roppelt A., Pershin D., Larin S., Voronin K., Maschan A., Novichkova G., Shcherbina A. // Br J Haematol., 2021; Vol. 192(2): 366-374.
- 8) Platelet function and bleeding at different phases of childhood immune thrombocytopenia / Ignatova A.A., Suntsova E.V., Pshonkin A.V., Martyanov A.A., Ponomarenko E.A., Polokhov D.M., Fedorova D.V., Voronin K.A., Kotskaya N.N., Trubina N.M., Krasilnikova M.V., Uzueva S.S., Serkova I.V., Ovsyannikova G.S., Romanova K.I., Hachatryan L.A., Kalinina I.I., Matveev V.E., Korsantiya M.N., Smetanina N.S., Evseev D.A., Sadovskaya M.N., Antonova K.S., **Khoreva A.L.**, Zharkov P.A., Shcherbina A., Sveshnikova A.N., Maschan A.A., Novichkova G.A., Pantelev M.A. // Sci Rep., 2021; Vol. 11(1):9401.
- 9) Ex vivo observation of granulocyte activity during thrombus formation / Morozova D.S., Martyanov A.A., Obydennyi S.I., Korobkin J.D., Sokolov A.V., Shamova E.V., Gorudko I.V., **Khoreva A.L.**, Shcherbina A., Pantelev M.A., Sveshnikova A.N. // BMC Biol., 2022; 20(1):32.
- 10) Accelerated death of megakaryocytes from Wiskott-Aldrich syndrome patients / Obydennyi S.I., Kuznetsova S.A., Fedyanina O.S., **Khoreva A.**, Voronin K., Mazurov A.V., Glukhova A.A., Artemenko E.O, Ataulakhanov F.I., Maschan A.A., Novichkova G.A., Shcherbina A., Pantelev M.A. // Br J Haematol., 2023; Vol. 202(3): 645-656.

На автореферат поступили отзывы от:

Усачевой Анны Юрьевны - врача - аллерголога-иммунолога, кандидата медицинских наук, заведующей консультативно-диагностическим центром Российской детской клинической больницы федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зиновьевой Натальи Валентиновны - кандидата медицинских наук, заведующей отделением аллергологии и иммунологии №1 ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ».

Роппельт Анны Артуровны - кандидата медицинских наук, врача аллерголога-иммунолога ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ".

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:

- **разработан** алгоритм терапии тромбоцитопении с применением аТПО-р у пациентов с WAS, который может быть использован в качестве консервативного метода лечения и позволяет определить срочность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в соответствии со стратификацией больных;
- **доказано**, что оба препарата (ромиплостим и элтромбопаг) эффективны для лечения геморрагических проявлений и коррекции тромбоцитопении при WAS, что сопровождалось значительным снижением геморрагического синдрома и потребности в трансфузиях тромбоконцентрата;
- **доказана** безопасность применения аТПО-р у детей с WAS;
- **доказано**, что вероятность достижения ответа на аТПО-р у пациентов с более легким фенотипом заболевания (менее 4 баллов по модифицированной шкале) и миссенс вариантами гена *WAS* выше, чем у больных с классическим WAS

(более 4 баллов по модифицированной шкале) и остальными типами генетических дефектов;

- **показана** эффективность конверсии терапии на альтернативный аТПО-р у пациентов, изначально не достигших ответа на терапию;

- **показано**, что терапия ромиплостимом восстанавливает нормальное распределение мегакариоцитов между стадиями созревания и нивелирует сдвиг мегакариоцитов в сторону более зрелых форм, характерный для пациентов с WAS.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- на основании проведенного исследования **представлено** доказательное обоснование выбора терапии первой линии: аТПО-р у пациентов с WAS. Сформулированы принципы выбора препарата в терапии первой и второй линии;

- **применительно к проблематике диссертации** результативно использован комплекс существующих базовых клиничко-лабораторных методов исследования, а также морфологические, иммунофенотипическое, молекулярно-генетические методы исследований, статистические методы анализа;

- **продемонстрирована** высокая эффективность применения аТПО-р в лечении геморрагических проявлений у детей с WAS;

- на основании **изучения** мегакариоцитов костного мозга пациентов с WAS до и на фоне терапии аТПО-р **приведено доказательное обоснование** применения данных препаратов у пациентов с WAS;

- **показана** возможность применения в практике педиатра, иммунолога и гематолога определение маркеров-предикторов эффективности аТПО-р с целью ранней стратификации пациентов с WAS в группу риска и определением дальнейшей тактики терапии.

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

- **разработан и внедрен в практику** алгоритм выбора аТПО-р в соответствии со стратификацией пациентов. Наличие данного алгоритма является необходимым в условиях растущей потребности в ТГСК при различных нозологиях, а также ускоряет и оптимизирует диагностические алгоритмы больных, нуждающихся в назначении корректной патогенетической терапии и проведении ТГСК;
- **определена** группа пациентов высокого риска, для которой детектированы срочные показания к проведению ТГСК, и группа больных с WAS низкого риска, которая имеет возможность более долгого ожидания;
- учитывая, что в обоих проведенных клинических исследованиях около 30-40% пациентов не достигли клинического ответа на терапию аТПО-р, что было ассоциировано с сопутствующим риском кровотечений, **определены** факторы клинического ответа до начала применения аТПО-р у пациентов с WAS;
- **разработана** тактика ведения больных с рефрактерной тромбоцитопенией с определением сроков перехода к терапии второй линии;
- результаты исследования **внедрены** в клиническую практику отделения иммунологии и отделения стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России при лечении пациентов с WAS;
- результаты научного исследования **включены** в учебный процесс 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.

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 клиничко-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 Бойченко Э.Г.

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 отмечалось повышение числа тромбоцитов до 30×10^9 л с последующим падением до 11×10^9 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

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 ромиплостима (3/11, 27%), по сравнению с группой элтромбопага (1/7, 14%).

Соискатель Огнева Анна Леонидовна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло сомнения 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.

Диссертация Огневой Анны Леонидовны на тему: «Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбopoэтина в лечении геморрагических проявлений синдрома Вискотта-Олдрича у детей» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача по оценке эффективности и безопасности агонистов рецептора тромбopoэтина в лечении геморрагических проявлений у детей с синдромом Вискотта-Олдрича и, 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 медицинских наук.

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от 7 декабря 2023 года принято решение присудить Огневой Анне Леонидовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из которых 5 докторов наук по специальности 3.1.21.

Педиатрия, и 3 доктора наук по специальности 3.2.7. Иммунология, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение учёной степени – 23, против присуждения учёной степени – 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель заседания-Заместитель Председателя

диссертационного совета, Член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук, профессор  Алексей Александрович Масчан

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук



 Николай Владимирович Жуков

07.12.2023