

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора
по науке ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия
Рогачева» член-корр. РАН, профессор
Мислан А. А.



А. Мислан

» апрель 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа Хоревой 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 по научным специальностям: 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Иммунология; выполнена в отделении иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В 2017 году с отличием окончила Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

В период подготовки диссертационной работы и по настоящее время Хорева Анна Леонидовна работает врачом отделения иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и проходила аспирантуру ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (диплом № 107724 3306358 от 24.08.2022).

Справка о сдаче кандидатских минимумов выдана в 2023 году ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (справка №7-23).

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.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) – редкий X-сцепленный первичный иммунодефицит с характерным клиническим фенотипом, включающим в себя тромбоцитопению со сниженным средним объемом тромбоцитов, инфекции, экзему, предрасположенность к развитию аутоиммунных осложнений и злокачественным новообразованиям.

Тромбоцитопения - самый ранний и основной признак WAS, который, в отличие от остальных проявлений, является постоянным симптомом этого заболевания, приводящим к тяжелым кровотечениям, в том числе и жизнеугрожающим интракраниальным кровоизлияниям, у более 30% пациентов (Sullivan et al., 1994).

Анализ долгосрочных результатов терапии показал, что единственным общедоступным методом, позволяющим излечить пациентов с WAS, остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На сегодняшний день современная куративная терапия WAS, включающая в себя ТГСК, а также проводимую в единичных центрах генную терапию (ГТ), показывает хорошие результаты и позволяет достичь выживаемости, по разным данным, до 90% и более (Балашов Д.Н. и соавт., 2019; Burtoughs L. M. et al., 2020; Ozsahin H. et al., 2008; Elfeky et al., 2018). Однако подготовка к проведению ТГСК занимает, как правило, длительное время, в связи с чем задача поддержания удовлетворительного соматического статуса больного, в первую очередь предупреждение жизнеугрожающих кровотечений, является первостепенной в данной когорте пациентов.

Нерешенным остается вопрос о показаниях к проведению консервативных методов терапии. Подавляющее большинство исследователей согласны с положением, что WAS является абсолютным показанием к аллогенной ТГСК, однако необходимо принимать во внимание тот факт, что, в силу биологической гетерогенности заболевания, существует доля пациентов с более благоприятным прогнозом. На сегодняшний день нет единого мнения по ведению пациентов с менее тяжелым фенотипом заболевания - X-сцепленной тромбоцитопенией (XLT), у которых тромбоцитопения и геморрагические проявления могут являться единственными симптомами заболевания. Проведение ТГСК для данной группы больных, как основного метода терапии, учитывая риск развития целого ряда осложнений, инвалидизирующих пациентов и снижающих качество их жизни, остается дискуссионным и является прерогативой крупных трансплантационных центров.

Методы консервативной терапии также не оптимизированы. Спленэктомия, ранее широко использовавшаяся для коррекции тромбоцитопении при WAS, на сегодняшний день не является терапией выбора ввиду риска тяжелых инфекционных осложнений и рецидива тромбоцитопении у более чем 50% пациентов (Rivers E. et al., 2019).

Потенциально новым подходом к лечению пациентов с WAS является применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р), которые успешно используются в терапии иммунной тромбоцитопении (ИТП) и других состояниях (Townsend D. M. et al., 2017; Wang Y. M. et al., 2010). На сегодняшний день при различных формах тромбоцитопении наибольший опыт накоплен в отношении двух препаратов: элтромбопага и ромиплостима. Однако ранее исследований по изучению эффективности ромиплостима у пациентов с WAS не проводилось, а в отношении элтромбопага существуют сообщения о терапии лишь небольшого числа больных с WAS.

Учитывая, что аТПО-р различаются по своему химическому строению, региону взаимодействия с рецептором, и действие препаратов реализуется через различные сигнальные пути, возможно предположить различную эффективность ромиплостима и элтромбопага при WAS. Таким образом, изучение эффективности каждого из этих препаратов в больших когортах пациентов с WAS может открыть новый этап понимания биологии заболевания и новые перспективы терапии.

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов

Хоревой А.Л. был проведен анализ литературных данных, посвященных эпидемиологии, патогенезу, клинико-лабораторным и молекулярно-генетическим особенностям у пациентов с WAS, а также анализ различных исторических схем терапии. Совместно с научными руководителями были определены цель, задачи и методы исследования, разработана база данных для хранения и статистической обработки данных. Определен дизайн исследования, в соответствии с которым осуществлялось клинико-лабораторное обследование пациентов, изучение данных анамнеза, их динамическое наблюдение, оценка эффективности терапии. Проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Лично автором проводилось обследование и лечение пациентов, вошедших в исследование согласно дизайну исследования. Совместно с лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва" Минздрава России проводился отбор и обработка образцов пациентов, и анализ полученных данных.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов исследования

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью выборки включенных в исследование больных, применением современных методов статистической обработки данных и выбором адекватных критериев анализа. Достоверность полученных результатов также подтверждается публикациями в рецензируемых научных изданиях.

Научная новизна полученных результатов исследования

Впервые в мире на репрезентативной группе детей с WAS в ходе исследования доказана эффективность и безопасность применения аТПО-р для лечения геморрагических проявлений и коррекции тромбоцитопении при WAS. Впервые проведено проспективное рандомизированное прямое сравнительное исследование эффективности двух аТПО-р - ромиплостима и элтромбопага - в когорте детей с WAS. Проведен анализ клинико-лабораторных показателей в группе пациентов, рефрактерных к терапии. Продемонстрировано, 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. Впервые в когорте пациентов с WAS показана эффективность конверсии терапии на альтернативный аТПО-р. В данной работе проведено исследование биологических основ эффективности терапии аТПО-р и показано, что терапия ромиплостимом восстанавливает нормальное распределение МК между стадиями созревания и нивелирует сдвиг МК в сторону более зрелых форм, характерный для пациентов с WAS.

Практическая значимость

Представлено доказательное обоснование выбора терапии первой линии: аТПО-р. Сформулированы принципы выбора препарата в терапии первой и второй линии, показана эффективность и безопасность конверсии терапии на другой препарат аТПО-р. Доказана безопасность терапии аТПО-р у детей с WAS, описаны единичные побочные эффекты данной терапии. Продемонстрировано, что применение терапии с использованием аТПО-р у детей с WAS позволило снизить риск развития жизнеугрожающих кровотечений. На основании результатов, полученных при проведении данной работы, разработан алгоритм выбора агониста рецептора тромбопоэтина в соответствии с клинико-биологической стратификацией пациентов. На основании изучения кинетики достижения тромбоцитарного ответа при проведении терапии аТПО-р разработана тактика ведения больных с рефрактерной тромбоцитопенией с определением сроков перехода к терапии второй линии.

Публикации автора

Материалы диссертации опубликованы в 10 печатных работах, из них 6 статей в журналах, рекомендованных в Перечне ВАК Министерства образования и науки РФ, и во втором издании национального руководства «Неонатология».

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

Список публикаций 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. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-2-103-107>
- 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. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-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. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-100-107>
- 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. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-141-151>
- 5) Лимфаденопатия по типу болезни Розаи–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. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-108-115>
- 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. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-2-148-155>
- 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. doi: 10.1111/bjh.17174.
- 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. doi: 10.1038/s41598-021-88900-6.
- 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. doi: 10.1186/s12915-022-01238-x.
- 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; doi:10.1111/bjh.18875

Соответствие содержания диссертации специальности

Диссертация «Оценка эффективности применения агонистов рецептора тромбопоэтина в лечении геморрагических проявлений синдрома Вискотта–Олдрича у детей» Хоревой Анны Леонидовны соответствует научным специальностям 3.1.21. Педиатрия (пунктам паспорта специальности 3, 5) и 3.2.7. Иммунология (пунктам паспорта специальности 1, 2, 5, 6, 7).

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций исследований в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора, диссертационная работа Хоревой А.Л. соответствует критериям п. 9-14 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней") предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия; 3.2.7. – Иммунология и рекомендуется к официальной защите.

Заключение принято на совместном заседании с участием сотрудников отделения иммунологии, отделения детской гематологии/онкологии, отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2, стационара кратковременного лечения, лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева» Минздрава России. Присутствовало на заседании 25 человек.

Результаты голосования: «за» - 25 человек, «против» - нет, «воздержавшихся» - нет.
Протокол № 5 от 10 апреля 2023 г.

Заместитель главного врача по лечебной работе
ФГБУ НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева,
доктор медицинских наук, профессор

Наталья Валериевна Мякова

Ученый секретарь
ФГБУ НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева,
доктор медицинских наук, профессор



Елена Александровна Спиридонова