

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, заведующего группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Соболевой Ольги Алексеевны на тему «Эффективность и риски выполнения спленэктомии у взрослых больных первичной иммунной тромбоцитопенией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.9. «Хирургия»

### **Актуальность темы исследования**

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированной тромбоцитопенией, возникающее вследствие дефекта иммунной толерантности, приводящего к продукции аутоантител к тромбоцитам периферической крови и мегакариоцитам костного мозга, что проявляется повышенной деструкцией тромбоцитов и неэффективным тромбоцитопозом.

Подходы к терапии ИТП в последние десятилетия претерпели значительные изменения в результате активного внедрения в практику агонистов рецепторов тромбопоэтина (рТПО) и моноклональных анти-CD20 антител. В качестве терапии первой линии ИТП у взрослых по-прежнему ведущая роль отводится глюкокортикоидам, а в последующих линиях конкурируют спленэктомия и агонисты рТПО. Мировая практика показывает, что количество выполненных спленэктомий повсеместно сокращается, что объясняют высоким риском периоперационных проблем, а также отдаленных инфекционных и тромботических осложнений.

Сформировалась четкая тенденция увеличения интервала между диагностикой ИТП и выполнением спленэктомии. Тем не менее, спленэктомия до настоящего времени остается одним из наиболее эффективных методов лечения, позволяющим добиться непосредственного ответа в 70-90 % случаев, и стойкой ремиссии у 60-70 % больных.

Трудности выполнения оперативного вмешательства у данной категории пациентов вызваны нарушениями гемостаза, иммунного ответа и частыми осложнениями длительной терапии глюкокортикоидами. Не существует четко прописанных рекомендаций, регламентирующих методы подготовки к спленэктомии и обеспечения интраоперационного гемостаза. Применение малоинвазивного подхода позволяет минимизировать число периоперационных осложнений и способствует ускоренной реабилитации пациентов.

Один из факторов, осложняющих принятие решения о выполнении спленэктомии – это отсутствие надежных предикторов тромбоцитарного ответа. Выраженная гетерогенность клинического течения и различная эффективность стандартных методов терапии у пациентов с ИТП свидетельствуют в пользу различных патогенетических механизмов, лежащих в основе данного заболевания. Появилась тенденция к индивидуализации терапии ИТП, что требует выявления дополнительных прогностических факторов эффективности того или иного метода лечения.

Таким образом, исследование эффективности и безопасности спленэктомии у пациентов с первичной ТИП является актуальной научной и практической задачей.

### **Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций**

Научная новизна диссертационной работы Соболевой О.А. заключается в поиске возможных предикторов эффективности спленэктомии, внедрении метода обеспечения интраоперационного гемостаза при глубокой

тромбоцитопении, анализе периоперационных осложнений в зависимости от степени тяжести тромбоцитопении и оценке отдаленных результатов спленэктомии. Диссертантом сформулированы алгоритмы предоперационной подготовки и периоперационного ведения больных с первичной ИТП. Продемонстрирована возможность выполнения лапароскопической спленэктомии во втором триместре беременности и в третьем триместре одновременно с кесаревым сечением.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования**

Практическая значимость данной диссертационной работы заключается в определении дополнительных предикторов эффективности спленэктомии, исследовании обеспечения интраоперационного гемостаза при глубокой тромбоцитопении, анализе периоперационных осложнений в зависимости от степени тромбоцитопении. Представлены отдаленные результаты спленэктомии, а также проанализирован субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень фиксированных антитромбоцитарных антител.

В результате диссертационного исследования доказана безопасность лапароскопической спленэктомии независимо от количества тромбоцитов в периферической крови. Введенный Соболевой О.А. метод обеспечения интраоперационного гемостаза имеет несомненный практический потенциал. Большое значение для гематологической практики имеет представленный автором анализ результатов сочетанных хирургических вмешательств и лапароскопической спленэктомии во втором триместре беременности.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

По теме диссертационного исследования опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 8 тезисных сообщений, в том числе 3 – в англоязычных сборниках

конференций. Основные положения диссертации доложены на профильных научных конференциях.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста и включает стандартные разделы: введение; обзор литературы; материалы и методы; непосредственные результаты исследования и их обсуждение. В завершении диссертации представлены практические рекомендации, заключение и список литературы. Работа иллюстрирована 20 рисунками и содержит 13 таблиц. Список литературы включает 183 научных работ, включая 12 отечественных и 171 зарубежных источников.

Во введении автор представляет актуальность проблемы, чётко обосновывает цель и задачи диссертационной работы.

В обзоре литературы представлена современная концепция патогенеза первичной ИТП. Скрупулёзно собраны работы, касающиеся прогностических факторов тромбоцитарного ответа после спленэктомии. Проанализированы данные о сравнительной эффективности спленэктомии и медикаментозной терапии, частоте осложнений и методах обеспечения интраоперационного гемостаза. Глава логично построена, что свидетельствует о владении диссертантом актуальной информацией по данной тематике.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Представлена клиническая характеристика пациентов, описана методика выполнения лапароскопической спленэктомии, метод многоцветной проточной цитометрии для определения субпопуляционного состава лимфоцитов и фиксированных антитромбоцитарных антител. Описаны методы статистической обработки данных.

Третья глава посвящена анализу результатов исследования. Автором показано, что лапароскопическая спленэктомия получить полный тромбоцитарный ответ с длительностью  $\geq 12$  мес. в 55% случаев. Установлено, что снижают вероятность полного ответа возраст  $>40$  лет (ОШ

0,51;  $p=0,02$ ), >2 линий терапии в анамнезе (ОШ 0,42,  $p=0,003$ ) и количество тромбоцитов  $<20 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 6,91,  $p<0,0001$ ). Диссертантом обнаружены значимые отличия субпопуляционного состава лимфоцитов крови больных с ИТП по сравнению с группой доноров, включая сниженный индекс CD4+/CD8+, снижение количества NK-клеток и увеличения числа регуляторных Т-клеток. По данным автора выполнение лапароскопической спленэктомии во II триместре беременности позволило достичь стойкого ответа в 62,5 % случаев и, что очень важно, отказаться от длительной терапии глюкокортикоидами, негативно влияющей на фетоплацентарный барьер.

В обсуждении диссертантом проанализированы полученные результаты, проведено сопоставление с данными мировой литературы. В заключении резюмированы основные положения данной работы. Выводы, представленные в диссертации, соответствуют цели и поставленным задачам. Практические рекомендации возражений не вызывают, они логично следуют из содержания работы.

### **Обоснованность положений диссертации**

Результаты и выводы, полученные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как опираются на анализ репрезентативной когорты пациентов с использованием статистических методов исследования. Существенных замечаний по поставленным в работе цели и задачам, обоснованности выдвинутых положений и выводов не возникло. Автореферат полностью соответствует содержанию работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Соболевой Ольги Алексеевны «Эффективность и риски выполнения спленэктомии у взрослых больных первичной иммунной тромбоцитопенией», выполненная под руководством д-ра мед. наук Меликян Анаит Леоновны и д-ра мед. наук Данишяна Карена Исмаиловича, представленной на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.9. «Хирургия», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная для гематологии научно-практическая задача определяется эффективности и рисков выполнения спленэктомии у пациентов с первичной ИТП. Диссертационное исследование полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями и дополнениями в редакции от 25 января 2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Соболева Ольга Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.9. «Хирургия».

Зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови), профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Пирогова» Минздрава России

Семочкин С.В.

07.05.2024г.

**Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:**

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России

Жарова Е.П.

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3, тел./факс: +7 (495) 945-80-20,

Email: [mnioi@mail.ru](mailto:mnioi@mail.ru)      <https://www.mnioi.nmicr.ru>