

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дмитриевой Елены Александровны на тему: «**Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза**», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность диссертационного исследования

Улучшение подходов к терапии онкогематологических заболеваний, в том числе хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), привело к увеличению продолжительности жизни пациентов.

До недавнего времени химиоиммунотерапия оставалась основным компонентом терапии больных хроническим лимфолейкозом. Наилучшие результаты лечения достигались у пациентов моложе 65 лет с мутированным статусом IGHV генов. В то же время, наличие немутированного статуса IGHV, дополнительных цитогенетических и молекулярных факторов неблагоприятного прогноза характеризовалось более низкими показателями беспрогрессивной и общей выживаемости. Наихудшие показатели выживаемости имели пациенты с делецией короткого плеча 17 хромосомы (del (17p)) и мутациями в гене TP53. Данная группа пациентов характеризовалась крайне низкими показателя выживаемости как при рецидивах, так и в первой линии терапии. Кроме этого применение химиоиммунотерапии было сопряжено с риском развития затяжных инфекционных осложнений, отдельных солидных опухолей и вторых онкогематологических заболеваний.

Внедрение в клиническую практику инновационных таргетных препаратов привело к значительному прорыву в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (иБТК) кардинальным образом изменили подход к ведению пациентов. Ибрутиниб, как первый представитель класса иБТК, сравнивался со всеми доступными режимами химиоиммунотерапии, показав свое преимущество, в том числе и в плане общей выживаемости, как при рецидивах ХЛЛ, так и в первой линии терапии. Высокая эффективность препарата была продемонстрирована во всех группах пациентов с ХЛЛ: первичные пациенты, рефрактерные/рецидивирующие пациенты, пациенты группы высокого риска (немутированный статус IGHV, del(17p), мутации TP53). Вместе с тем ряд класс-специфических нежелательных явлений (сердечно-сосудистые осложнения, геморрагический синдром, инфекции) может снижать эффективность данного вида лечения и заслуживает отдельного внимания. Доступные данные мировой реальной клинической практики зачастую носят противоречивый характер, не всегда четко структурированы и представлены в основном ретроспективными данными на основе обработки электронных баз. Четких рекомендаций по оптимизации терапии иБТК с учетом нежелательных явлений к настоящему времени не существует.

В этой связи, диссертационное исследование Дмитриевой Елены Александровны, посвященное оптимизации терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у пациентов с

рецидивами хронического лимфолейкоза, является чрезвычайно актуальным для практического здравоохранения.

Научная новизна работы заключается в том, что Е.А. Дмитриевой впервые в условиях проспективного исследования в реальной клинической практике на большой выборке пациентов определена частота развития и факторы риска отдельных значимых осложнений терапии, проведен фармакокинетический анализ терапии у пациентов с нежелательными явлениями и без них. Выполнен анализ выживаемости пациентов в зависимости от модификации дозы препарата на разных сроках лечения.

Таким образом, безусловно, новым итогом диссертационного исследования Е.А. Дмитриевой является выявление конкретных факторов риска отдельных нежелательных явлений (аритмии, кровоточивость, инфекции); фармакокинетические аспекты для оптимизации терапии. Предложены практические рекомендации по ведению пациентов с факторами риска осложнений.

Практическая значимость. Диссертационная работа Дмитриевой Е.А. ориентирована на реальную клиническую практику. Знание и определением факторов риска возможных осложнений на этапе планирования лечения может повлиять на оптимальный выбор терапии, своевременного назначения сопроводительной терапии, модификации доз препаратов. Разработка алгоритмов модификации доз препарата смогут предотвратить развитие нежелательных явлений при сохранении максимальной эффективности терапии.

Задачи исследования логично вытекают из поставленной цели, выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации четко сформулированы. Достоверность практических результатов обусловлена достаточной выборкой пациентов, наличием групп сравнения и контрольной группой, применением современных высокотехнологичных методов диагностики и корректным статистическим анализом полученных данных.

Материал в автореферате изложен грамотно, предельно доказательно, хорошо иллюстрирован. Выводы диссертации четко аргументированы результатами исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Результаты исследования в достаточной мере отражены в печати. По теме диссертации представлено 12 публикаций, 8 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ и одновременно индексируемых в международной научной базе Scopus; одна статья в журнале, входящем в международные научные базы Web of Science и Scopus. Автореферат отображает суть диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Заключение

Автореферат диссертации Дмитриевой Елены Александровны «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза» отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней. На

