

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дмитриевой Елены Александровны на тему: «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза».

Специальность: 3.1.28. – Гематология и переливание крови

Автореферат диссертации Елены Александровны Дмитриевой посвящен актуальной и социально значимой проблеме современной гематологии – оптимизации таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона (иТКБ) у пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Цель исследования – улучшение выживаемости больных с рецидивами ХЛЛ за счет оптимизации применения иТКБ – сформулирована четко и соответствует современным вызовам в области онкогематологии.

Поставленные задачи охватывают широкий спектр аспектов, включая анализ эффективности терапии, фармакокинетику, нежелательные лекарственные реакции, инфекционные и аритмические осложнения, а также предикторы кровоточивости.

Сильные стороны работы:

1. Комплексный подход. Исследование охватывает как клинические, так и лабораторные аспекты терапии иТКБ, что позволяет получить всестороннюю оценку их эффективности и безопасности.
2. Научная новизна. Автор предлагает оригинальные решения для оптимизации дозирования и комбинирования иТКБ, что особенно важно для пациентов с резистентностью к стандартной терапии.
3. Практическая значимость. Результаты работы имеют высокую прикладную ценность: они могут быть использованы для разработки персонализированных схем лечения, снижения частоты осложнений и улучшения качества жизни пациентов.
4. Методологическая обоснованность. Использование современных методов анализа данных, включая фармакокинетические исследования и статистическую обработку, обеспечивает достоверность выводов.
5. Актуальность темы. Рецидивы ХЛЛ остаются одной из наиболее сложных проблем в гематологии, и предложенные автором подходы способны существенно улучшить прогноз для этой категории пациентов.

Автореферат структурирован, информативен и отражает суть работы. Работа является последовательной и завершённой, задачи четко поставлены, выводы соответствуют поставленным задачам. Материалы работы, авторский подход к трактовке аналитических данных, а также сделанные автором выводы принципиальных замечаний и возражений не вызывают.

Таким образом, автореферат диссертации Е.А. Дмитриевой соответствует требованиям, предъявляемым к работам соискателей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови. Проведенное исследование вносит значимый вклад в развитие персонализированной медицины в области онкогематологии. Результаты работы имеют высокую научную и практическую ценность, а их внедрение в клиническую практику способно улучшить стандарты лечения пациентов с рецидивирующим ХЛЛ. На основании изложенного считаю диссертацию готовой к защите, а Елену Александровну Дмитриеву – достойной присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

к.м.н., врач-гематолог консультативного
гематологического отделения по проведению
высокодозной химиотерапии со
стационаром дневного пребывания
ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России

Пискунова И.С.

к.м.н. учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,



Джулакян У.Л.

Дата 10.03.2025

Контактные данные:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
Телефон: +7 (495) 612-64-63
Сайт: <https://blood.ru/>
Электронная почта: nauka@blood.ru

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

Отзыв

кандидата медицинских наук, врача-гематолога гематологического отделения №6 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы Михайлова Евгения Сергеевич на автореферат диссертации Дмитриевой Елены Александровны на тему «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза». Специальность: 3.1.28. – «Гематология и переливание крови».

Несмотря на успехи в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), данное заболевание по-прежнему остается неизлечимым. Практикующие врачи ежедневно сталкиваются с проблемой выбора терапии для конкретного пациента. Большую роль в лечении ХЛЛ в настоящее время играют ингибиторы тирозинкиназы Брутона. Применение данного класса лекарственных средств значительно улучшило показатели общей и бессобытийной выживаемости пациентов с хроническим лимфолейкозом. Однако использование ингибиторов ВТК, в свою очередь, ассоциируется с рядом серьезных побочных эффектов, таких как инфекции, кровотечения, артралгии и другие.

Диссертационное исследование Е.А. Дмитриевой направлено на решение важной научно-практической задачи — оптимизации терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона. Демонстрируя улучшение показателей общей и беспрогрессивной выживаемости, автор показывает эффективность данной терапии по сравнению с конвенциональной химиотерапией. Автором установлены предикторы неудовлетворительного ответа на терапию ВТК-ингибиторами. Особое внимание уделено анализу осложнений и нежелательных лекарственных реакций. Были продемонстрированы данные по влиянию дозо-интенсивности лечения, значению фармакокинетики ибрутиниба. В работе подробно освещены предикторы таких осложнений, как геморрагический синдром, инфекционные осложнения, а также нарушения ритма. Все это определяет актуальность и практическую значимость работы.

Цель и задачи диссертации сформулированы четко. Дизайн исследования логичен. Общенаучные и статистические методы, использованные в работе, адекватны поставленной цели и задачам исследования, соответствуют современным требованиям. Объем выборки достаточен и репрезентативен (308 пациентов), что позволило автору получить достоверные результаты. Выводы и практические рекомендации логично завершают проделанную работу и полностью соответствуют задачам и положениям, выносимым на защиту. Автореферат написан в традиционном стиле, иллюстрирован 9 рисунками. Основные положения, выносимые на защиту, четко сформулированы и основаны на анализе полученных данных. По теме работы опубликовано 12 печатных работ, включая одну статью в журнале, индексируемом международными научными базами Web of Science и Scopus, а также восемь статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Замечаний по предоставленному автореферату нет.

В целом, работа выполнена на высоком научно-исследовательском уровне. Автореферат написан грамотным литературным языком, легко читается и не вызывает принципиальных замечаний. Материал автореферата отражает все этапы проделанной работы. Основные результаты достоверны и получены с использованием современных методов исследования.

Заключение.

Диссертационная работа Дмитриевой Елены Александровны на тему «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза», выполненная в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, является законченной научно-практической работой. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (в редакции Постановления Правительства от 01.10.2018, с изм. №1168 от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор Дмитриева Елена Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови.

кандидат медицинских наук, врач-гематолог
гематологического отделения №6
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения города Москвы
«ММНКЦ имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы



Михайлов Евгений Сергеевич

02.04.2025

Подпись врача-гематолога гематологического отделения №6 ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ, кандидата медицинских наук Михайлова Евгения Сергеевича заверяю:



Брызгалова Нонна Анатольевна
Заместитель главного врача по кадрам

Контактные данные:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Почтовый адрес: 2-й Боткинский пр-д, 5 корпус 22, Москва, 125284

Контактный телефон +7 499 490 03 03

Официальный сайт: <https://botkinmoscow.ru>