

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России Салогуб Галины Николаевны на диссертацию работы Дмитриевой Елены Александровны на тему: «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. - гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Диссертация Дмитриевой Елены Александровны посвящена одной из актуальных проблем современной онкогематологии – оценке эффективности и токсичности терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых, встречающийся с частотой 4:100 тыс. в год главным образом у лиц 6-7 декады жизни. В России ХЛЛ выявляется реже, медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года и соразмерна нижнему порогу средней продолжительности жизни россиян. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и до настоящего времени считается неизлечимым. Несмотря на предложенной ранее комбинированной иммунохимиотерапии (FCR), медиана выживаемости пациентов с ХЛЛ колеблется в широких пределах – от 2 лет и более, с худшими показателями у больных с так называемым рефрактерным хроническим лимфолейкозом, определяемым по наличию мутаций или делеций *TP53*, либо раннему рецидиву (в течение 24 месяцев) после иммунохимиотерапии. Появление ингибиторов тирозинкиназы Брутона значительно улучшило результаты терапии не только у пациентов с впервые диагностированным заболеванием, но и в рецидиве заболевания. В настоящее время они используются в

комбинации с моноклональными антителами и ингибиторами bcl-2 (венетоклакс). В то же время эта группа препаратов, и прежде всего, ибрутиниб, при своем применении продемонстрировал ряд нежелательных явлений, сказывающихся не только на переносимости терапии, но и ее эффективности. В дополнение к «традиционным» осложнениям химиотерапии (миелотоксичность, инфекции) присоединились проявления геморрагического диатеза в начале терапии, а также значительная частота возникновения фибрилляции предсердий.

Несмотря на значительное число публикаций по оценке эффективности монотерапии ибрутинибом, в том числе в группе пациентов с рефрактерным ХЛЛ и в группе больных с рецидивами заболевания, в том числе в реальной клинической практике, окончательно не определены предикторы ответа на терапию, а долгосрочные результаты, причины прекращения терапии изучены недостаточно. Кроме того, недостаточно работ, анализирующих причины нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при назначении ибрутиниба и способы их коррекции. Отсутствуют международные или национальные рекомендации по коррекции осложнений терапии ингибитором ТКБ у больных ХЛЛ, по сочетанному назначению ибрутиниба с антикоагулянтами и антиагрегантами, рекомендации по ведению и профилактике инфекций у больных ХЛЛ.

Ответы на данные вопросы и являются целью данного диссертационного исследования, безусловно актуальны, представляют значительный интерес как в научном, так и практическом смысле.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования, их новизна

Научная новизна работы представлена полученными данными, подтверждающими превосходство ибрутиниба в сравнении со стандартной иммунохимиотерапией, назначаемой в качестве 3 линии терапии у больных с рецидивами ХЛЛ. В работе впервые была исследована

функциональная активность тромбоцитов у больных с ХЛЛ во время терапии ибрутинибом и продемонстрирована связь кровоточивости не только с числом тромбоцитов, но и с нарушением их агрегационной способности в тестах с аденозиндифосфатом, что может рассматриваться в качестве предикторов данного нежелательного явления. Впервые показано, что эффективный контроль за заболеванием на фоне терапии ибрутинибом ассоциирован с улучшением функции тромбоцитов.

Значимым достоинством выполненной работы является проведенное сравнение фармакокинетики ибрутиниба у больных с осложнениями и без них и подтвержденная связь пиковых концентраций препарата с их развитием, модификация доз не оказала существенного влияния на частоту прогрессии ХЛЛ в краткосрочной перспективе.

Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих изучаемую проблематику.

Диссертантом впервые проведен комплексный анализ факторов, ассоциированных с развитием тяжелых инфекций, на основании чего им предложено проведение профилактической антибактериальной терапии, особенно у пациентов с нейтропенией и статусом по шкале ECOG >3. По мнению автора пациенты с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе нуждаются в проведении альтернативной терапии.

Сформулированные рекомендации, без сомнения, обладают практической значимостью и могут использоваться в широкой клинической практике.

Результаты исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева РМАНПО и практической деятельности гематологической службы ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень достоверности проведенных исследований основана на репрезентативной выборке пациентов, включенных в исследование (308 пациентов с ХЛЛ), а также на использовании адекватных современных методов лабораторных исследований и статистической обработки полученных данных, соответствующих поставленным целям и задачам, соответствуют российским и международным рекомендациям, позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы заключительные разделы диссертации.

Полученные научные данные обработаны с применением необходимых методов статистического анализа и корректно проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из которых одна статья в журнале, входящем в международные научные базы Web of Science и Scopus, восемь статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и одновременно индексируемых в международной научной базе Scopus. Обсуждение результатов исследования было доложено на ключевых отечественных и мировых конгрессах и научно-практических конференциях, представлены в виде 23 устных, а также 11 постерных докладов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении данной работы на всех этапах – выбора темы, формулирования цели и задач исследования, анализа литературы по изучаемой теме, определения дизайна, набора пациентов и их ведения на всех этапах исследования, формирования базы данных для дальнейшей статистической обработки полученных результатов. На основе полученных и проанализированных результатов автором сформулированы выводы и рекомендации, а также основные научные положения диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности.

Диссертация Дмитриевой Е.А. построена классическим образом, цель и задачи сформулированы понятно и отражают основную идею диссертационной работы. Работа изложена на 192 страницах машинописного текста, состоит из 3 глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Текст иллюстрирован 21 рисунком и 20 таблицами и 1 приложением. Библиографический указатель включает 266 литературных источников, из них 8 отечественных (3%) и 258 зарубежных (97%) авторов.

В введении освещается актуальность выбранной темы исследования, направленной на оценку эффективности терапии рецидивов и резистентных форм ХЛЛ ингибиторами тирозинкиназы Брутона в монорежиме (ТКБ), а также оценку нежелательных явлений этой терапии с целью улучшения результатов лечения. Автор убедительно обосновывает актуальность темы исследования, четко и полно формулирует цель диссертации, ставит задачи, которые в полной мере позволяют раскрыть поставленную цель, излагает основные научно-практические положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который полно отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Он посвящен эпидемиологии, молекулярным механизмам патогенеза ХЛЛ. Подробно освещаются вопросы активации В-клеточного рецептора, играющего ключевую роль в жизнеспособности клеток ХЛЛ, а также являющегося точкой приложения для таргетных препаратов. Подробно описаны цитогенетические и молекулярно-биологические характеристики заболевания, особенно значение *del(17p)* в биологии и прогрессировании опухоли. Вопросы диагностики, клиническое течение, прогностические индексы, а также трансформация ХЛЛ в синдром Рихтера, а также подходы к терапии описаны в дополнительных частях введения. Отдельное внимание уделено механизму действия, клинической фармакологии и лекарственным взаимодействиям ибрутиниба,

как первого в своем классе ингибитора тирозинкиназы Брутона, а также нежелательным явлениям, развивающимся при его использовании. Подробно охарактеризованы механизмы гемостаза, структура и функции тромбоцитов, нарушения их функции, а также возможные механизмы развития кровоточивости, вызываемые ибрутинибом. В другой части обзора проанализированы литературные данные о фибрилляции предсердий, возникающей во время терапии исследуемым препаратом, тактики ведения и применению антиаритмиков и антикоагулянтов. В конце главы по результатам литературного обзора представлены выводы – цели выполняемой диссертационной работы.

Глава 2 традиционно содержит материалы и методы исследования с детальным описанием характеристики пациентов, методов диагностики, клинического и лабораторного мониторинга, использованных методов математического анализа. Подробно охарактеризована проводимая терапия, в том числе сопроводительная, отдельно - используемые методы оценки функции тромбоцитов, концентрации ибрутиниба.

Выверенная и детальная обработка материала диссертационного исследования проводилась с применением статистических программ STATISTICA (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA, version 6).

В главе 3 диссертант представляет и анализирует полученные данные. Часть 2 начинается с характеристики включенных в исследование больных и анализом результатов терапии. Основываясь на результатах многофакторного анализа автор заключает, что наибольшим влиянием на общую выживаемость пациентов с рецидивами ХЛЛ оказывает статус по шкале ECOG перед началом терапии ибрутинибом. Показано, что значение SUV >15 по данным ПЭТ-КТ с ФДГ с высокой чувствительностью и специфичностью (96%) свидетельствует о развитии синдрома Рихтера, отмеченного у 15 пациентов. На беспрогрессивную выживаемость больных ХЛЛ в поздних линиях терапии ибрутинибом влияло наличие делеции 17p, более двух или более трех линий предшествующей терапии и статус ECOG >2 и >3. Автором обращено

внимание на быстрое достижение ответа на терапии ибрутинибом с частотой достижения полных ответов на уровне 11,7% к году терапии, а также на перераспределительный лимфоцитоз, с пиком к 5-й неделе и снижением к 5–6-му месяцу, с сохраняющейся персистенцией у 42% больных.

В части 3 главы 3 проводится анализ осложнений проводимой терапии, прежде всего геморрагических, отмеченных у 55% больных с разрешением у 67% к двум месяцам лечения ингибитором ТКБ.

В 4 части подробно рассматривает связь между относительной дозовой интенсивностью и исходом. Автором проанализированы причины снижения дозы препарата, перерывов в лечении, связь между дозовой интенсивностью (отношение реальной к запланированной дозе ибрутиниба) и рецидивами заболевания у 285 пациентов в группах с различными характеристиками заболевания до лечения. В результате проведенного подробного изучения, автором не было зарегистрировано отрицательного влияния на выживаемость пациентов более низкой дозовой интенсивности, что было подтверждено отдельным анализом времени до утраты ответа, проведенным с включением модификаций фармакокинетических доз, что, вероятно, связано с длительным приемом препарата в рецидиве ХЛЛ (12-48 мес.). Фармакокинетический анализ позволил подтвердить выдвинутую диссертантом гипотезу связи осложнений терапии ибрутинибом (кровоточивость, миалгии) у больных с более высокой пиковой концентрацией препарата в сыворотке крови, что подтверждает безопасность клинически обоснованной редукции доз. Часть 5 посвящена фармакокинетики ибрутиниба и связи ее особенностей с развитием нежелательных явлений. Проведено фармакокинетическое исследование 107 профилей у 62 пациентов в различные сроки после приема препарата (0,5-24 час). У больных с осложнениями концентрация ибрутиниба, в особенности пиковая, выше. Результаты подтвердили сформулированную автором диссертационной работы гипотезу: у больных с осложнениями концентрация ибрутиниба, в особенности пиковая, выше, что дополнительно подтверждает безопасность клинически обоснованной редукции доз.

В 6 части главы рассматриваются осложнения, представляющие особый интерес. Подробный анализ инфекционных осложнений позволил говорить о факторах риска тяжелых бактериальных инфекций (нейтропения, статусе ECOG >2), грибковых (использование глюкокортикостероидных гормонов, исходная нейтропения и спленэктомия в анамнезе), а также вирусных (число линий терапии в анамнезе) инфекций. По мнению автора у этих пациентов, возможно, следует рассматривать профилактику бактериальных инфекций до улучшения статуса ECOG и разрешения нейтропении, а также грибковых инфекций.

Проведенный анализ нарушений ритма, прежде всего фибрилляции предсердий (ФП), при использовании ибрутиниба продемонстрировал частоту на уровне 7,8% к 6 месяцам терапии и 20% к 35 месяцам терапии. Статистический анализ позволил определить ассоциацию развития фибрилляции предсердий (ФП) с возрастом, острым инфарктом миокарда и ФП в анамнезе. По данным автора диссертационной работы применение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений не сопровождалось увеличением случаев тяжелой кровоточивости.

Значительный интерес представляет глава «Исследование природы кровоточивости у больных, получавших терапию ибрутинибом». После подробного анализа клинических проявлений геморрагического диатеза, их тяжести и времени возникновения, автор работы объясняет механизмы развития данного осложнения. Установлено, что наряду с тромбоцитопенией, уже до начала терапии, фенотипические характеристики тромбоцитов у больных с ХЛЛ значительно изменены, что выражается прежде всего в снижении агрегации в ответ на АДФ. На фоне терапии ибрутинибом агрегация с АДФ стабильно улучшалась, что автор объясняет достигнутым контролем за заболеванием. В то же время, агрегация с коллагеном на 2-4 неделе терапии может использоваться в качестве предиктора кровоточивости.

В главе «Заключение» диссертант подводит итоги проведенных исследований, дает их научное обоснование и корректное сопоставление с

данными российских и зарубежных авторов.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

В автореферате в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы работы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. По вашему опыту, какова медиана продолжительности ремиссии на терапии ХЛЛ ибрутинибом во 2-3ей линии, в том числе у пациентов с наличием мутации или делеции *TP53*
2. В вашей работе вы не отметили большую частоту рецидивов при нарушении стандартов приема препарата (доза/интервал). По вашему мнению, после какой длительности приема препарата возможно безопасное снижение дозы ибрутиниба

Выводы и практические рекомендации обоснованы, вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации достаточно аргументированы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дмитриевой Елены Александровны на тему «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза», выполненное под научным руководством доктора медицинских наук Никитина Евгения Александровича, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенным научно-квалификационным трудом, в которой решена актуальная проблема улучшение

выживаемости больных с рецидивами хронического лимфолейкоза за счет оптимизации применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона, имеющая важное значение для гематологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г., №1168 от 01 октября 2018 г., а ее автор Дмитриева Елена Александровна заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.28 – гематология и переливание крови

Официальный оппонент:

Директор института гематологии и онкологии,
профессор кафедры факультетской терапии с
клиникой Института медицинского образования
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук
(3.1.28. Гематология и переливание крови)

Г.Н. Салогуб

Согласие на обработку моих
Персональных данных
Контактные данные:

Галина Николаевна Салогуб

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Контактный телефон: +7(812) 702-37-84

Эл. адрес: Salogub@bk.ru

Дата:

Подпись Г.Н. Салогуб

«11» 03



заверено

Салогуб Г.Н.

спец. по курсу

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Дмитриевой Елены Александровны на тему «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. -

«Гематология и переливание крови»

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация	ученое звание по специальности, по кафедре	шифр специальности в совете, отрасль науки	основные работы
Салогуб Галина Николаевна	18.02.1961гг. Российская Федерация	Доктор медицинских наук, доцент, Профессор кафедры факультетской терапии с клиникой, директор института гематологии и онкологии, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.	Доктор медицинских наук 14.01.21 – Гематология и переливание крови.	доцент	3.1.28. Гематология и переливание крови	1. Alena E. Kopytova, George N. Rychkov, Alexander A. Cheblov, Elena V. Grigor'eva, Mikhail A. Nikolaev, Elena S. Yarkova, Diana A. Sorogina, Farid M. Ibatullin, Galina V. Baydakova, Artem D. Izyumchenko, Daria A. Bogdanova, Vitali M. Boitsov, Akim V. Rybakov, Irina V. Miliukhina, Vadim A. Bezrukikh, Galina N. Salogub , Ekaterina Y. Zakharova, Sofya N. Pchelina, Anton K. Emelyanov. Potential Binding Sites of Pharmacological Chaperone NCGC00241607 on Mutant β -Glucocerebrosidase and Its Efficacy on Patient-Derived Cell Cultures in Gaucher and Parkinson's Disease. 2023. International Journal of Molecular Sciences. 10.3390/ijms24109105.

А. Алмазова»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации

Адрес: 197341, Санкт-
Петербург, ул.
Аккуратова, д. 2
Тел.+79217402226
e-mail: Salogub@bk.ru
Salogub_GN@
almazovcentre.ru

2. Fredrik H Schjesvold, Meletios-
Athanasios Dimopoulos, Sosana
Delimpasi, Pawel Robak, Daniel
Coriu, Wojciech Legiec, Luděk
Pour, Ivan Špička, Tamas
Masszi, Vadim Doronin, Jiri
Minarik, **Galina Salogub**, Yulia
Alekseeva, Antonio
Lazzaro, Vladimir Maisnar, Gábor
Mikala, Laura Rosiñol, Anna
Marina Liberati, Argiris
Symeonidis, Victoria
Moody, Marcus
Thuresson, Catriona Byrne, Johan
Harmenberg, Nicolaas A
Bakker, Roman Hájek, Maria-
Victoria Mateos, Paul G
Richardson, Pieter Sonneveld.
Melflufen or pomalidomide plus
dexamethasone for patients with
multiple myeloma refractory to
lenalidomide (OCEAN): a
randomised, head-to-head, open-
label, phase 3 study. 2022. The
Lancet Haematology.
10.1016/S2352—3026 (21) 00381-1.
3. E Ulrikh, E Kalinina, E
Dikareva, E Komlichenko, O
Li, O Zhamborova, I
Rizhinashvili, A Dzharbaeva, I
Govorov, V Artemenko, V
Bezrukikh, **G Salogub**, T

Pervunina, A Urmancheeva. Personalized treatment of malignant tumors during pregnancy. 2022. Medicine (Baltimore).

10.1097/MD.00000000000029803.

4. Шналиева Н.А., Салогуб Г.Н. Кардиотоксичность ингибиторов протеасом при лечении множественной миеломы: обзор литературы и собственные данные. 2022. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. <http://www.medline.ru/public/art/tom23/art16.html>.

5. Салогуб Галина Николаевна, Русанова Е.Б., Горчакова М.В., Белякова Е.А. Прогностическое значение иммунофенотипических особенностей плазматических клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, получавших лечение на основе ингибитора протеасомы первого поколения бортезомиба. 2022. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 10.21320/2500—2139-2022-15-4-377-387.

						<p>6. Гудкова А.Я., Лапекин С.В., Бежанишвили Т.Г., Трукшина М.А., Давыдова В.Г., Крутиков А.Н., Куликов А.Н., Стрельцова А.А., Андреева С.Е., Грозов Р.В., Полякова А.А., Костарева А.А., Салогуб Г.Н., Шляхто Е.В. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. Терапевтический архив. 2021. 10.26442/00403660.2021.04.200689.</p> <p>7. Е.С. Михайлов, Г.Н. Салогуб, С.С. Бессмельцев. Ожирение как фактор неблагоприятного прогноза у больных множественной миеломой. 2021. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 10.21320/2500—2139-2021-14-3-315-320.</p> <p>8. А.Е. Kopytova, G.N. Rychkov, M.A. Nikolaev, G.V. Baydakova, A.A. Cheblokov, K.A. Senkevich, D.A. Bogdanova, O.I. Bolshakova, I.V. Miliukhina, V.A. Bezrukikh, G.N. Salogub, S.V. Sarantseva, T.C. Usenko, E.Y. Zakharova, A.K. Emelyanov, S.N. Pchelina.</p>
--	--	--	--	--	--	--

						Ambroxol increases glucocerebrosidase (GCase) activity and restores GCase translocation in primary patient- derived macrophages in Gaucher disease and Parkinsonism. 2021. Parkinsonism & Related Disorders. 10.1016/j.parkreldis.2021.02.003.
--	--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

На обработку персональных данных согласен

Доктор медицинский наук

Подпись д.м.н., Салогуб Галины Николаевны заверяю:



[Handwritten signature] Салогуб Галина Николаевна

Сергеев Николай Александрович
по координатам

« 11 » 03 2025 г.

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

Тел.: 8921702 37 84

Эл. почта: Salogub_GN@almazovcentre.ru