

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, кандидата медицинских наук Аль-Ради Любови Саттаровны на диссертационную работу Дмитриевой Елены Александровны «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. - «Гематология и переливание крови»

### **Актуальность темы диссертации**

Хронический лимфолейкоз остается одним из самых сложных для лечения онкогематологических заболеваний, особенно на этапах рецидивов. Стандартные методы терапии, включая иммунохимиотерапию, не обеспечивают длительного контроля болезни у пациентов с высоким риском, что требует поиска более эффективных подходов. В диссертационном исследовании обоснована необходимость оптимизации применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона, в частности ибрутиниба, который продемонстрировал высокую эффективность, но сопровождается рисками развития побочных эффектов, требующих модификации подхода к лечению. Работа оценивает связь между относительной дозой интенсивностью и исходом, что в настоящее время все еще является нерешенной задачей, в которой каждое исследование вносит свой независимый вклад. Оценка инфекционной безопасности на фоне терапии новыми таргетными препаратами с целью определения групп риска инфекционных осложнений является высоко актуальной задачей, так как инфекции все еще остаются преобладающей причиной летальных исходов пациентов с ХЛЛ. Результаты работы имеют важное практическое значение, позволяя повысить выживаемость пациентов и минимизировать осложнения терапии.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Представленная диссертационная работа является законченным научным исследованием, в котором автором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования.

Диссертационная работа основана на обширном клиническом материале, что обеспечивает высокую достоверность полученных результатов. Дмитриевой Е.А. проведен детальный анализ эффективности и безопасности ингибиторов тирозинкиназы Брутона, с выделением факторов, влияющих на переносимость терапии, в том числе особенностей фармакокинетики и предикторов токсичности. Применение различных контрольных групп, таких как пациенты с хроническим лимфолейкозом, не получающие терапию ибрутинибом, пациенты без осложнений на фоне терапии, а также здоровые доноры, повышает репрезентативность исследования. Работа отличается комплексным подходом, сочетая клинический анализ с экспериментальными исследованиями функции тромбоцитов, что позволило глубже изучить механизмы гемостатических нарушений и предложить пути их коррекции. Такой подход способствует персонализированному подходу к терапии пациентов с ХЛЛ, что может существенно снизить частоту побочных эффектов. Достоверность выводов подтверждается использованием современных статистических методов и согласуется с результатами ведущих зарубежных исследовательских групп.

Значимость работы подтверждается широким представлением результатов в международных рецензируемых изданиях, что подчеркивает высокий уровень проведенного исследования.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Дмитриевой Е.А. построена по классическому типу, изложена на 192 страницах машинописного текста,

содержит 21 рисунок, 20 таблиц и одно приложение. Библиографический указатель включает 266 источников, из которых 8 отечественных и 258 зарубежных.

Диссертация состоит из четырех основных разделов. Первая глава включает введение и обзор современной литературы по проблеме хронического лимфолейкоза, особенностям применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона, их эффективности и профиля безопасности. В введении автор демонстрирует важность и современность рассматриваемой проблемы. Четко сформулированы цели и задачи исследования, а также обсуждены аспекты научной новизны, теоретического и практического значения работы. В обзоре литературы проведен подробный анализ современных представлений о хроническом лимфолейкозе: патогенез, клинические, иммунофенотипические и цитогенетические особенности. Подробно описан каскад тромбообразования.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, включая клинические, лабораторные и статистические подходы, а также фармакокинетический анализ ибрутиниба и исследование функции тромбоцитов. Описываются иммунофенотипические и агрегатометрические методики оценки функции тромбоцитов и дозовой интенсивности ибрутиниба по оценке концентрации препарата в сыворотке. Описана характеристика трех выборок пациентов: с рецидивом хронического лимфолейкоза, первичных пациентов с делецией 17 хромосомы, первичные пациенты пожилого возраста с выраженной коморбидностью.

Третья глава содержит результаты собственного исследования, включая анализ эффективности и безопасности терапии, предикторы токсичности и фармакокинетические особенности препарата. Проводится анализ эффективности терапии ибрутинибом, анализ профиля нежелательных реакций, в том числе инфекционных осложнений, оценке фармакокинетики и взаимодействий препарата с тромбоцитарным звеном гемостаза у пациентов с хроническим лимфолейкозом. В своей работе автор акцентирует внимание на

впервые достигнутых различиях в терапии по сравнению с химиотерапевтическими режимами исторической когорты сравнения. Особое внимание уделено группе пациентов с проявлениями токсичности в виде нейтропении, кровоточивости и миалгиями, в которой оправдана редукция дозы ибрутиниба ввиду увеличенной концентрации препарата в сыворотке и отсутствии различий в показателе время до отмены лечения.

Четвертая глава представляет обсуждение полученных данных, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список литературы и приложение.

Библиографический указатель включает 266 источников, из которых 8 отечественных и 258 зарубежных, что подчеркивает актуальность исследования в международном научном контексте.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, подробно освещая ключевые научные положения, доказанную эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназы Брутона, а также перспективы их оптимального клинического применения.

Диссертация оформлена по всем правилам, в ней лаконично и четко изложены результаты диссертационной работы, которые в полной мере раскрывают цель и задачи исследования.

### **Достоверность и новизна научных положений**

Результаты работы опираются на современную методологию, включающую использование передовых методов анализа и обработки данных. Представленные доказательства зависимости концентрации ибрутиниба от метаболических особенностей организма подтверждаются результатами экспериментальных и клинических исследований. Новизна работы заключается в систематическом изучении влияния генетических и метаболических факторов на фармакокинетику ибрутиниба, а также в предложении новых подходов к минимизации риска осложнений.

Для проведения научной работы был подобран достаточный объем материала, по результатам проведенного анализа были разработаны методические рекомендации, база накопленных данных о режиме и исходах терапии, несомненно, повышает научную ценность работы.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний и возражений материалы диссертации, а также сделанные автором выводы и практические рекомендации не вызывают.

В порядке дискуссии выдвинут спектр вопросов, требующих обсуждения:

1. Какой метод на Ваш взгляд наиболее полно, достоверно и в то же время практично описывает исследование функции тромбоцитов у пациентов на фоне терапии ибрутинибом? По Вашему мнению, адекватна ли оценка функций тромбоцитов с использованием иммунофенотипирования в ходе вашей работы?
2. Как Вы считаете, есть ли место перманентной отмене терапии ибрутинибом при достижении полного ответа в ходе лечения? Какой минимальный срок приема препарата до момента отмены терапии?

### **Заключение**

Диссертационная работа Дмитриевой Елены Александровны на тему «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, выполненная под руководством д.м.н., профессора Никитина Евгения Александровича, является законченным научноквалификационным трудом, в котором решена актуальная поставленная задача по анализу эффективности и безопасности ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба при рецидивах ХЛЛ, включая оценку выживаемости, фармакокинетики, частоты и предикторов нежелательных

реакций, инфекционных осложнений, аритмий и кровоточивости, а также установление связи между дозовой интенсивностью и клиническими исходами. По своей актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Дмитриевой Е.А. полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученой степени, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Дмитриева Елена Александровна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – «Гематология и переливание крови».

врач-гематолог ФГБУ "НМИЦ гематологии"  
Минздрава России клинико-диагностическое  
отделение гематологии и химиотерапии с  
дневным стационаром,  
кандидат медицинских наук

 Любовь Саттаровна Аль-Ради

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд д. 5  
Тел.: 8-495-612-48-66  
e-mail: alradi@blood.ru

дата 17.03.2025

Подпись к.м.н. Аль-Ради Любви Саттаровны заверяю

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



У.Л.Джулакян

## 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
Аль-Ради Любовь Саттаровна	1962 г.р. Российская Федерация	врач-гематолог, старший научный сотрудник ФГБУ "НМИЦ гематологии" Минздрава России клинико-диагностическое отделение гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, кандидат медицинских наук  Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4 Тел.раб. 8-495-612-48-66 e-mail: alradi.l@blood.ru	кандидат медицинских наук 14.01.21 – Гематология и переливание крови.	-	-	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. СОЧЕТАНИЕ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И МОНОКЛОНАЛЬНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТОЗА С В-ХЛЛ ИММУНОФЕНОТИПОМ <i>Гармаш А.С., Смольянинова А.К., Никулина Е.Е., Пискунова И.С., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Кохно А.В., Звонков Е.Е.</i> Гематология и трансфузиология. 2024. Т. 69. № 2 S1. С. 194</li> <li>2. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ С АТИПИЧНЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ</li> </ol>

(CD23)

*Пискунова И.С., Моисеева Т.Н.,  
Аль-Ради Л.С., Захарько Е.И.,  
Атрошенко Е.А., Гармаш А.С.,  
Двирных В.Н., Кохно А.В.,  
Ликольд Е.Б.*

Гематология и  
трансфузиология. 2024. Т.  
69. № 2 S1. С. 296-297

3. ХРОНИЧЕСКИЙ  
ЛИМФОЦИТАРНЫЙ  
ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ) В АСПЕКТЕ  
ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ  
КОНСУЛЬТАЦИЙ ФГБУ  
"НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ"  
МИНЗДРАВА РОССИИ

*Пискунова И.С., Моисеева Т.Н.,  
Аль-Ради Л.С., Пластинина  
Л.В., Данилина А.М., Зайцев  
Д.А., Троицкая В.В.*

Гематология и  
трансфузиология. 2024. Т.  
69. № 2 S1. С. 297

4. ОПЫТ ТЕРАПИИ  
АКАЛАБРУТИНИБОМ У  
ПАЦИЕНТОВ С  
ХРОНИЧЕСКИМ  
ЛИМФОЦИТАРНЫМ  
ЛЕЙКОЗОМ/ЛИМФОМОЙ ИЗ  
МАЛЫХ ЛИМФОЦИТОВ

*Пискунова И.С., Моисеева Т.Н.,  
Аль-Ради Л.С., Пластинина  
Л.В.*

Медицинский совет. 2022. Т.  
16. № 22. С. 86-90

						<p>5. СЛОЖНОСТИ          ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЙ У          ПАЦИЕНТОВ С В-          КЛЕТОЧНЫМ          ХРОНИЧЕСКИМ          ЛИМФОЦИТАРНЫМ          ЛЕЙКОЗОМ  <i>Пискунова И.С., Моисеева          Т.Н.Т.Н., Аль-Ради Л.С.,          Пластинина Л.В., Горячева          С.Р.</i>          Онкогематология. 2021. Т.          16. № 2. С. 40-47</p> <p>6. РОССИЙСКИЕ          КЛИНИЧЕСКИЕ          РЕКОМЕНДАЦИИ ПО          ДИАГНОСТИКЕ И          ЛЕЧЕНИЮ          ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫ          Х ЗАБОЛЕВАНИЙ  <i>Поддубная И.В., Абдурахманов          Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева          Т.А., Алексеев С.М., Аль-Ради          Л.С., Асланиди И.П., Бабичева          Л.Г., Байков В.В., Барях Е.А.,          Белоусова И.Э., Бялик Т.Е.,          Виноградова Ю.Н., Воробьев          В.И., Вотякова О.М.,          Владимирова Л.Ю., Галстян          Г.М., Гендлин Г.Е., Гладков          О.А., Горенкова Л.Г. и др.</i>          Москва, 2018</p> <p>7. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ          ХРОНИЧЕСКОГО          ЛИМФОЛЕЙКОЗА</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Сорокина Т.В. В книге: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В., Бирюкова Л.С., Быкова А.В., Васильев С.А., Васильева В.А., Габеева Н.А., Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Галузяк В.С., Гальцева И.В., Гапонова Т.В., Гармаева Т.Ц., Головкина Л.Л., Горгидзе Л.А., Горенкова Л.Г., Гусарова Г.А. и др. В 2 томах. Москва, 2018. С. 323-359</p>
--	--	--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

На обработку персональных данных согласен

Кандидат медицинский наук

Аль-Ради Любовь Саттаровна

Подпись к.м.н., Аль-Ради Любовь Саттаровны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Минздрава России

к.м.н.

« 17 » марта 2025 г.

Адрес: Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4

Тел.: 8-495-612-48-66

Эл. почта: alradi@blood.ru

Интернет-сайт: <https://blood.ru/>



У.Л.Джулакян