

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава  
России по науке, к.м.н. Шегай П.В.



«14» марта 2025 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – наиболее распространенный вариант лейкозов у взрослых. Распространенность ХЛЛ возрастает с возрастом, достигая уровня более 30 случаев на 100 тыс. населения среди лиц старше 80 лет. Заболевание характеризуется медленным, но неизбежно прогрессирующим течением, при котором каждый новый рецидив наступает быстрее и хуже поддается лечению. Несмотря на все достижения терапии, включая иммунохимиотерапевтические подходы, прогноз пациентов с рефрактерным ХЛЛ остается неблагоприятным, особенно при наличии мутации или делеции гена *TP53*. В таких случаях стандартные подходы

малозффективны, что делает поиск новых терапевтических стратегий крайне актуальным.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) произвели революцию в лечении ХЛЛ, особенно у пациентов с высоким риском рецидива. Их применение позволило значительно увеличить общую выживаемость (ОВ). Однако терапия ингибиторами ВТК, в частности ибрутинибом сопровождается рисками, среди которых – развитие инфекционных осложнений, кровоточивости, аритмий и других нежелательных реакций. Важной нерешенной задачей остается идентификация предикторов эффективности и токсичности, а также разработка стратегий индивидуализации дозирования для улучшения переносимости.

Диссертационная работа Дмитриевой Е.А. посвящена комплексному анализу терапевтического ответа на ингибиторы ВТК, изучению их фармакокинетики, факторов, определяющих переносимость терапии, а также исследованию механизмов развития побочных эффектов. Впервые проведено детальное исследование функциональной активности тромбоцитов у пациентов с ХЛЛ на фоне терапии ибрутинибом, что позволило выявить ключевые изменения в системе гемостаза и предложить критерии для предсказания риска кровотечений. Кроме того, анализ частоты и факторов, предрасполагающих к инфекционным осложнениям и аритмиям, дает возможность совершенствовать подходы к профилактике и коррекции данных состояний.

Научная значимость работы заключается в комплексном изучении факторов, влияющих на эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназы Брутона, что позволяет формировать новые персонализированные стратегии лечения. Практическая ценность исследования обусловлена возможностью внедрения полученных данных в клиническую практику, что позволит повысить выживаемость пациентов с рецидивами ХЛЛ и минимизировать риски, связанные с терапией.

## **Соответствие содержания диссертации паспорту специальностей**

Область диссертационного исследования соответствует пп. 6, 14 паспорта научной специальности 3.1.28 . Гематология и переливание крови.

### **Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые в Российской Федерации проведен комплексный анализ применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК) у пациентов с рецидивирующим ХЛЛ, включающий исследование их фармакокинетики, влияния на систему гемостаза, инфекционной и кардиологической безопасности. Впервые исследована фармакокинетика ибрутиниба у российских пациентов с ХЛЛ, выявлена ее вариабельность и связь с частотой и выраженностью побочных эффектов, что открывает перспективы персонализированного подбора дозировок для улучшения переносимости терапии.

Проведен детальный анализ функциональной активности тромбоцитов у пациентов, получающих ибрутиниб. Установлено, что препарат подавляет все основные сигнальные пути тромбоцитарной активации, что предрасполагает к повышенному риску кровоточивости. Впервые предложено использовать тест агрегации тромбоцитов с коллагеном как маркер прогнозирования геморрагических осложнений, что может стать важным диагностическим инструментом в клинической практике.

Определены основные предикторы инфекционных осложнений, выявлены группы пациентов с высоким риском тяжелых бактериальных, вирусных и грибковых инфекций.

Впервые проведен анализ кардиологических осложнений, включая аритмии, возникающие при лечении ингибиторами ВТК. Определены факторы риска развития фибрилляции предсердий, установлена необходимость расширенного кардиологического мониторинга у пациентов с

предрасположенностью к нарушениям ритма сердца, что позволит улучшить безопасность терапии.

### **Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для науки и клинической практики**

Выполненное исследование имеет значительную практическую значимость, поскольку его результаты могут быть применены для оптимизации терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у пациентов с рецидивирующим хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Полученные данные позволяют разработать персонализированные подходы к лечению, повысить безопасность и эффективность терапии, а также минимизировать риски, связанные с применением ибрутиниба.

Впервые проведен комплексный анализ фармакокинетики ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ, включающий исследование концентрации препарата в крови и его вариабельности у разных групп пациентов. Установлена связь между индивидуальными особенностями метаболизма ибрутиниба и частотой развития побочных эффектов, что открывает возможности для персонализированного подбора дозировок и мониторинга терапии.

Впервые в российской практике проведено детальное исследование функциональной активности тромбоцитов у пациентов с ХЛЛ на фоне терапии ингибиторами ВТК. Выявлено, что ибрутиниб подавляет сигнальные пути активации тромбоцитов, что приводит к развитию геморрагических осложнений. Обоснована необходимость использования тестов агрегации тромбоцитов с коллагеном для прогнозирования риска кровоточивости, что может стать новым диагностическим критерием в клинической практике.

Проведен анализ аритмических осложнений при терапии ингибиторами ВТК, выявлены факторы риска развития фибрилляции предсердий и другие сердечно-сосудистые нарушения. Определены группы пациентов, которым требуется более тщательный кардиологический мониторинг и индивидуальный подбор терапии, что позволит минимизировать риск

тяжелых осложнений. Исследована связь между относительной дозой интенсивностью ибрутиниба и клиническими исходами, показано, что снижение дозы не всегда приводит к ухудшению результатов лечения, но может значительно снижать токсичность терапии. Это открывает возможности для гибкой индивидуализации дозирования в зависимости от переносимости препарата, что особенно важно для пожилых пациентов и пациентов с коморбидными состояниями.

Таким образом, результаты данного исследования обладают высокой клинической значимостью и могут быть использованы для повышения эффективности и безопасности терапии ХЛЛ, что приведет к улучшению прогноза и выживаемости пациентов.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации**

В диссертационной работе обоснована клиническая целесообразность применения ингибитора тирозинкиназы Брутона, ибрутиниба, для лечения пациентов с рецидивирующим хроническим лимфолейкозом на основе анализа фармакокинетики, эффективности и профиля безопасности терапии. Полученные данные о метаболизме ибрутиниба, его влиянии на систему гемостаза, частоте и механизмах развития побочных эффектов позволяют разработать персонализированные подходы к лечению, повышающие его эффективность и безопасность.

Разработанные в диссертации рекомендации могут быть внедрены в практическую деятельность медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с онкогематологическими заболеваниями, включая специализированные гематологические центры и отделения онкогематологии. Данные могут использоваться для индивидуального подбора дозировок ингибиторов ВТК на основе фармакокинетических и клинических параметров пациентов. Выводы диссертационной работы совершенствуют стратегию профилактики и мониторинга инфекционных осложнений у

пациентов с рецидивирующим ХЛЛ. Результаты исследования могут использоваться в научной и образовательной деятельности учреждений, осуществляющих подготовку специалистов в области гематологии, онкологии и клинической фармакологии. Результаты могут быть использованы при разработке клинических рекомендаций по лечению ХЛЛ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Дмитриевой Е.А. построена по классическому типу, изложена на 192 страницах машинописного текста, содержит 21 рисунок, 20 таблиц и одно приложение.

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. Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, включая клинические, лабораторные и статистические подходы, а также фармакокинетический анализ ибрутиниба и исследование функции тромбоцитов. Третья глава содержит результаты собственного исследования, включая анализ эффективности и безопасности терапии, предикторы токсичности и фармакокинетические особенности препарата. 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.

## **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 8 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций, в том числе 1 – в журнале, индексируемом в международных научных базах Web of Science и Scopus.

## **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Работа заслуживает безусловной положительной оценки. Замечаний по сформулированным диссертантом целям и задачам, выбранным методологическим основам научного поиска и аналитического представления данных, выбранным материалам и методам исследования, полученных результатов, а также сформулированных автором положений и выводам нет.

## **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 научным квалификационным 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 дозой интенсивностью и клиническими исходами. По своей актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Дмитриевой Е.А.

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 заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-практической конференции группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, протокол № 7 от 12 марта 2025 г.

Зав. группой высокодозной химиотерапии и  
трансплантации костного мозга отдела  
лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А.  
Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России, доктор медицинских наук

 Семочкин С.В.

**Подпись д.м.н. Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:**  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России, к.б.н.

 Жарова Е.П.

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Тел./факс: +7 (495) 945-80-20, email: mnioi@mail.ru

<https://www.mnioi.nmicr.ru>

В диссертационный совет 21.1.025.01  
 при ФГБУ «Национальный медицинский  
 исследовательский центр детской  
 гематологии, онкологии и иммунологии  
 имени Дмитрия Рогачева» Министерства  
 здравоохранения Российской Федерации  
 (Москва, 117997, ул. Саморы Машела, 1)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Дмитриевой Елены Александровны на тему:  
 «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у  
 больных с рецидивами хронического лимфолейкоза», представленной к  
 защите на соискание ученой кандидата медицинских наук по специальности  
 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Каприн Андрей Дмитриевич доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, Специальность 3.1.6. – «Онкология, лучевая терапия» Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, главный внештатный онколог Минздрава России
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации	Шегай Петр Викторович, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Фамилия Имя Отчество,	Семочкин Сергей Вячеславович, доктор

<p>ученая степень, ученой звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гривцова Л.Ю., Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., и др. Клеточные технологии в онкологии: руководство для врачей /– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 256 с.</li> <li>2. Шегай П.В., Шаталов П.А., Шинкаркина А.П., и др. Молекулярно-генетические исследования в онкологии: учебно-методическое пособие /– Обнинск: - ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 82 с.</li> <li>3. Фалалеева Н.А., Быкова Е.А., Гривцова Л.Ю., и др. Иммуноterapia: неоадьювант и/или адьювант? Обзор литературы. Практическая онкология. 2023;24(4):337-357.</li> <li>4. Полуэктова М.В., Поповкина О.Е., Фалалеева Н.А., и др. Анализ корреляции между концентрацией кардиомаркеров и скоростью клубочковой фильтрации у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне лечения метотрексатом. Евразийский онкологический журнал. 2022;10(S2):216-217.</li> <li>5. Каприн А.Д., Воронин Е.Е., Рассохин В.В., и др. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк). Современная онкология. 2021;23(3):502-507.</li> <li>6. Семочкин С.В. Плазмноклеточные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-NAEM5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (Международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста. Клиническая онкогематология. 2024;17(2):94-108.</li> <li>7. Семочкин С.В., Лунин В.В., Капланская И.Б., Феденко А.А. Опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага в терапии вторичной несостоятельности трансплантата после трансплантации аутологичных</li> </ol>

	<p>стволовых гемопоэтических клеток. Онкогематология 2024;19(3):63–72.</p> <p>8. Семочкин С.В. Перспективы применения иммуномодулирующих препаратов и модуляторов цереблон ЕЗ-лигазы в лечении множественной миеломы. Клиническая онкогематология. 2023;16(3):229–41.</p> <p>9. Семочкин С.В. CAR T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):1–13.</p> <p>10. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов — от тератогенности к терапии множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):240-260.</p>
Адрес организации	<p>Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4</p> <p>Фактический адрес: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3 (МНИОИ им. П.А. Герцена)</p>
Телефон	+7 495 150-11-22
Адрес электронной почты	mnioi@mail.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	https://new.nmicr.ru/

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России подтверждает, что соискатель Дмитриева Елена Александровна не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь  
 ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
 Минздрава России, к.б.н.

 Жарова Е.П.  


«14» марта 2025 г.