

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
по научной работе
и инновациям
доктор медицинских наук, доцент
Мирзаев К.Б.



«07» июня 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу «ОПТИМИЗАЦИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА»

Диссертационное исследование Дмитриевой Елены Александровны «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза» выполнено на кафедре гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Дмитриева Елена Александровна в 2014 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» по специальности «Лечебное дело».

Дмитриева Елена Александровна в настоящее время работает на должности ассистента кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врача-гематолога ДС ЦАГП МГГЦ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ.

В период подготовки диссертации соискатель Дмитриева Елена Александровна с сентября 2017 по июнь 2020 гг. обучалась в очной аспирантуре (диплом об окончании аспирантуры № 107718 1089771 выдан 29.06.2020) на кафедре гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ от 16.08.2017г. № 107-а).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №20/20-19 выдана в 2019 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Никитин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор. Основное место работы: Ведущий научный сотрудник, гематолог, заведующий дневным стационаром центра амбулаторной гематологической помощи Московского городского гематологического центра ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза» посвящена комплексной оценке эффективности, безопасности и переносимости

ингибиторов тирозинкиназы Брутона у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ).

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты клинического исследования показали, что ибрутиниб значительно превосходит иммунохимиотерапию в лечении пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза в третьей линии терапии, особенно у больных со статусом по шкале ECOG <2 , без значительной предлеченности, без делеции 17p.

Результаты фармакокинетического исследования подтвердили связь пиковых концентраций с осложнениями на фоне приема ибрутиниба, однако модификации его доз не продемонстрировали существенного влияния на прогрессию ХЛЛ в краткосрочной перспективе.

Исследование функции тромбоцитов подтвердило ее значительное снижение у пациентов с ХЛЛ до начала терапии в связи с тем, что ибрутиниб подавляет все сигнальные пути тромбоцитов. Примененный метод оценки агрегации тромбоцитов с коллагеном является наиболее чувствительным маркером, позволяющим предсказывать риск кровоточивости. Агрегация тромбоцитов с коллагеном должна использоваться в клинике для принятия решений, в особенности в экстренных ситуациях.

Доказанный риск развития инфекций у пациентов с нейтропенией и статусом по шкале ECOG ≥ 3 демонстрирует необходимость проведения антибактериальной профилактики. Пациенты с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе нуждаются в проведении альтернативной терапии.

Таким образом, диссертационную работу «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза», следует признать завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором на собственном огромном для кандидатской диссертации материале впервые в нашей стране оценены непосредственная эффективность, долгосрочные результаты и токсичность ибрутиниба у больных ХЛЛ. Впервые в мире исследована функциональная активность тромбоцитов у больных с ХЛЛ во время терапии ибрутинибом, проведено сравнение

фармакокинетики ибрутиниба у больных с осложнениями и без них, проанализированы факторы, ассоциированные с развитием.

Результаты выполненной работы могут быть использованы в рутинной клинической практике и обосновывают практическую значимость проведенного диссертантом исследования.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора в науку заключается в проведении исследование эффективности и безопасности ибрутиниба у больных с рецидивами ХЛЛ в нашей стране, где было доказательство превосходство ибрутиниба в сравнении со стандартной иммунохимиотерапией у больных с рецидивами ХЛЛ в 3 линии терапии, впервые исследовалась функциональная активность тромбоцитов у больных с ХЛЛ во время терапии ибрутинибом методом проточной цитофлуориметрии, проведение сравнение фармакокинетики ибрутиниба у больных с осложнениями и без них, впервые проанализированы факторы, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий и тяжелых инфекций.

Полученные результаты, изложенные в диссертации, основаны на анализе научной отечественной и зарубежной литературы, обосновании актуальности темы диссертационной работы и степени разработанности проблемы, разработки идеи работы, формулировки цели и задач работы, определении методологического подхода и методов решения; непосредственного участия соискателя в получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы – клинические исследования, наблюдение за пациентами, анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов для публикаций по теме диссертационной работы.

Автор участвовал в апробации результатов исследования на форумах различного уровня и опубликовала основные результаты исследования в

рецензируемых научных изданиях (12), в том числе журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России (8)

Степень достоверности результатов исследований

Достоверность результатов подтверждается тем, что результаты проведенного исследования получены на сертифицированном оборудовании, имеющем соответствующую правилам инструкции по эксплуатации приборов калибровку: окрашивание тромбоцитов проводилось антителами PAC1-FITC, CD42b-PE, CD62P-Alexa 647, CD61-PE, Annexin V – Alexa 647 (Biolegend, США). Измерение осуществлялось на проточном цитофлуориметре Novocyte (Acea Bioscience, США).

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, подбора размеров групп с обоснованием выбора объекта исследования. Методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования. Достоверность подтверждается также актом проверки первичного материала.

Проведение диссертационного исследования «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза» одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол от 14 декабря 2017 года).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 08 февраля 2018 г., протокол № 2.

Достоверность полученных результатов подтверждается также актом проверки первичного материала (утвержден 14.05.2024 года).

Новизна и практическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты клинического исследования показали, что ибрутиниб значительно превосходит иммунохимиотерапию в лечении пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза, особенно у больных со статусом по шкале ECOG <2 , без значительной предлеченности, без делеции 17p.

Результаты фармакокинетического исследования подтвердили связь пиковых концентраций с осложнениями на фоне приема ибрутиниба, однако модификации его доз не продемонстрировали существенного влияния на прогрессию ХЛЛ в краткосрочной перспективе.

Исследование функции тромбоцитов подтвердило ее значительное снижение у пациентов с ХЛЛ до начала терапии в связи с тем, что ибрутиниб подавляет все сигнальные пути тромбоцитов. Примененный метод оценки агрегации тромбоцитов с коллагеном является наиболее чувствительным маркером, позволяющим предсказывать риск кровоточивости. Агрегация тромбоцитов с коллагеном должна использоваться в клинике для принятия решений, в особенности в экстренных ситуациях.

Доказанный риск развития инфекций у пациентов с нейтропенией и статусом по шкале ECOG >3 демонстрирует необходимость проведения антибактериальной профилактики. Пациенты с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе нуждаются в проведении альтернативной терапии.

Основные результаты, положения и выводы диссертации, новые научные данные, касающиеся лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом включены в разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.29 «Гематология»; включены в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов

повышения квалификации врачей по направлению «Гематология» гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (акт внедрения в учебный процесс от 14.05.2024 года).

Результаты проведенного исследования используются в работе МГГЦ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина в виде практического применения для лечения пациентов с хроническим лимфолейкозом. Использование результатов диссертационной работы позволяет оптимизировать таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза.

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается также внедрением их в практику работы Московского городского гематологического центра ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (акт внедрения в практическую деятельность от 14.05.2024 года).

Разработанные рекомендации могут быть использованы в практической деятельности врачей-гематологов для пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза получающих таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты клинического исследования показали, что ибрутиниб значительно превосходит иммунохимиотерапию в лечении пациентов с рецидивами хронического лимфолейкоза, особенно у больных со статусом по шкале ECOG <2, без значительной предлеченности, без делеции 17p.

Результаты фармакокинетического исследования подтвердили связь пиковых концентраций с осложнениями на фоне приема ибрутиниба, однако модификации его доз не продемонстрировали существенного влияния на прогрессию ХЛЛ в краткосрочной перспективе.

Исследование функции тромбоцитов подтвердило ее значительное снижение у пациентов с ХЛЛ до начала терапии в связи с тем, что ибрутиниб подавляет все сигнальные пути тромбоцитов. Примененный метод оценки агрегации тромбоцитов с коллагеном является наиболее чувствительным маркером, позволяющим предсказывать риск кровоточивости. Агрегация тромбоцитов с коллагеном должна использоваться в клинике для принятия решений, в особенности в экстренных ситуациях.

Доказанный риск развития инфекций у пациентов с нейтропенией и статусом по шкале ECOG >2 демонстрирует необходимость проведения антибактериальной профилактики. Пациенты с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе нуждаются в проведении альтернативной терапии.

Соответствие диссертации требованиям, установленным в п. 14 Положения о присуждении ученых степеней

В соответствии с Заключением об оригинальности № 2023-ИМ-67729 от 23.05.2023 г., проведенного ФГБУ «РГБ», установлено, что «уникальный (не совпадающий ни с какими источниками) текст, в проверяемом документе составляет 94,33%, оставшийся 5,67% соответствует использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Результаты проверки: отсутствие неправомерных заимствований в тексте проверенного документа позволяет считать его **оригинальным**».

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза» соответствует паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливания крови

(Медицинские науки) и требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. со всеми изменениями и дополнениями.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано всего 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

Наиболее полно результаты диссертационной работы отражены в следующих публикациях:

1. Dmitrieva E.A. Platelet function and bleeding in chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma patients on ibrutinib / **Dmitrieva E.A.**, Nikitin E.A., Vorobyev V.I., Ptushkin V.V., Ignatova A.A., Poletaev A.V., Seregina E.A., Voronin K.A., Polokhov D.M., Maschan A.A., Novichkova G.A., Panteleev M.A. // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020. Т. 18. № 10. С. 2672–2684. 13/1,08 с.
2. Дмитриева Е.А. Акалабрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор актуальных данных / Петренко А.А., Кислова М.И., **Дмитриева Е.А.**, Никитин Е.А. // Современная онкология. 2021. Т. 23. № 2. С. 332–338. 7/1,75 с. ИФ – 0,453.
3. Дмитриева Е.А. Особенности Т- и НК-клеточного звена иммунитета при хроническом лимфолейкозе / Почтарь Е.В., Луговская С.А., Наумова Е.В., **Дмитриева Е.А.**, Костин А.И., Долгов В.В. // Клиническая лабораторная диагностика. 2021. Т. 66. № 6. С. 345–352. 8/1,33 с. ИФ – 0,749.
4. Дмитриева Е.А. Выявление мутации Cys481Ser в гене Vtk методом АС-ПЦР у пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом / Ликольд Е.Б., Февралева И.С.,

Бидерман Б.В., **Дмитриева Е.А.**, Никитин Е.А., Судариков А.Б. // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 82–83. 2/0,33 с. ИФ – 0,933.

5. Дмитриева Е.А. Комплексный кариотип – ключевой предиктор раннего рецидива у пациентов с хроническим лимфолейкозом, получающих терапию ибрутинибом / Обухова Т.Н., Никитин Е.А., Кислицына М.А., **Дмитриева Е.А.**, Новикова Т.Ю., Кислова М.И., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Птушкин В.В. // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 41–42. 2/0,22 с. ИФ – 0,933.

6. Дмитриева Е.А. Частота и факторы, предрасполагающие к инфекциям, у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ибрутиниб / **Дмитриева Е.А.**, Никитин Е.А., Маркова Е.Е., Дмитриева Н.Ю., Птушкин В.В. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2019. Т. 12. № 4. С. 78–88. 11/2,2 с. ИФ – 0,691.

7. Дмитриева Е.А. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом / Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., **Дмитриева Е.А.**, Никитин Е.А., Птушкин В.В. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2019. Т. 12. № 2. С. 120–130. 11/1,83 с. ИФ – 0,691.

8. Дмитриева Е.А. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом / Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Поддубная И.В., Юдин А.А., **Дмитриева Е.А.** // Кардиология. 2018. Т. 58. № S10. С. 51–60. 10/1,66 с. ИФ – 1,613.

9. Дмитриева Е.А. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза / Никитин Е.А., **Дмитриева Е.А.**, Пантелеев М.А., Емелина Е.И., Иванова В.Л., Кочкарева Ю.Б., Аршанская Е.Г., Лазарев И.Е., Маркова Е.Е., Муха Л.А., Новицкая Н.Г., Панкрашкина М.М., Глазунова В.В., Шубина А.В., Черныш С.А., Хуажева Н.К., Наумова Е.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Обухова Т.Н. и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017. Т. 10. № 3. С. 271–281. 11/0,48. ИФ – 0,691.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде **23**

устных докладов на конференциях: гематологическая школа (25–26.08.2017, Ростов-на-Дону), клинический лимфорум – Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (15–16.09.2017, Калининград), гематологическая школа «Теория и практика современной терапии В-клеточных опухолей и множественной миеломы» (19–20.01.2018, Москва), клинический лимфорум – Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (14–15.09.2018, Уфа), XV Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (25–26.10.2018, Москва), XII научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения». Конференция четырех столиц (Москва, Минск, Астана, Ташкент) (15–16.11.2018, Москва), мастер-класс «Междисциплинарный взгляд на терапию отдельных онкогематологических заболеваний» (14–15.12.2018, Москва), интерактивный форум экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум» (13–14.09.2019, Москва), XVI Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (24–25.10.2019, Москва), XIII научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения». Конференция четырех столиц (Москва, Минск, Нур-Султан, Ташкент) (21–22.11.2019, Москва), школа гематологов Москвы «Сопроводительная терапия при онкогематологических заболеваниях» (23.01.2020, Москва), 6-я гематологическая школа компании «Янссен» «Современные подходы к диагностике и терапии хронического лимфолейкоза и В-клеточных лимфом» (24.01.2020, Москва), клинический лимфорум – Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (14–15.02.2020, Москва), «Хронический лимфолейкоз» (19.03.2020, Москва), «Первая линия терапии ХЛЛ: что нам говорят последние результаты исследований комбинированной терапии» (20.05.2020, Москва), Научный форум по терапии хронического лимфолейкоза и мантийноклеточной лимфомы (14.11.2020, Хабаровск), XII конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (12.04.2021, Москва), Научный форум по терапии хронического лимфолейкоза и

мантийноклеточной лимфомы (17.04.2021, Нижний Новгород), Конференция «50 лет Московскому городскому гематологическому центру Боткинской больницы» (24.04.2021, Москва), конференция «Клиническая лаборатория: от аналитики к диагнозу» (12.05.2021, Москва), ежегодная научно-практическая конференция «Перспективы развития таргетной терапии в онкогематологии» (17.07.2021, Калининград), а также **11 постерных докладов**

на конференциях: XIV Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» (26–27.10.2017, Москва), конгрессы ЕНА (Мадрид, 2017), ЕНА (Стокгольм, 2019), ЕНА (Амстердам, 2020), XII конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (12.04.2021, Москва), XIX International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL 2021), (17.09.21–20.09.21, Краков).

Диссертационное исследование удостоено диплома 1 степени победителя XII научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (2021 г.).

Опубликованные работы и автореферат диссертации полностью отражают основные научные результаты, положения и выводы диссертационного исследования.

Диссертация «Оптимизация таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона у больных с рецидивами хронического лимфолейкоза» Дмитриевой Елены Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови (Медицинские науки)

Заключение принято на расширенном заседании кафедры детских инфекционных болезней, кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, и сотрудников ГБУЗ ГКБ им.С.П.Боткина ДЗМ.

Присутствовало на заседании 16 человек, из них докторов наук – 8 человек, в том числе докторов наук по специальности 3.1.28. «Гематология и переливание крови» - 8 человек. Результаты голосования: «за»- 16 чел., «против»- нет, «воздержалось»- нет, протокол № 14 от 30 мая 2024 года.

Председатель заседания

Римашевская Елена Владимировна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
кандидат медицинских наук,
заведующая учебной частью
кафедры гематологии и трансфузиологии
имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева

Согласна на обработку персональных данных _____



Подпись кандидата медицинских наук, Римашевская Елена Владимировна
заверяю:

Чеботарева Татьяна Александровна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
ученый секретарь Ученого совета



Информация о лице, утвердившем Заключение организации, где выполнялась диссертация:

Мирзаев Карин Бадавиевич

доцент

Основное место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проректор по научной работе и инновациями

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» согласие на обработку персональных данных подтверждаю


_____ Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:

Чеботарева Татьяна Александровна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
ученый секретарь Ученого совета



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последиplomного образования»

Учредитель организации: Министерство здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 125993, город Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru

Сетевой адрес (URL) официального сайта организации в сети Интернет:

<http://www.rmapo.ru/>