

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Климкович Натальи Николаевны на диссертационную работу Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите. Диссертация Дмитриева Евгения Вячеславовича на тему «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей» полностью соответствует отрасли науки (медицинские науки) и специальности 14.01.21 – гематология и трансфузиология, по которым представлена к защите.

Актуальность темы диссертации. Во всем мире в настоящее время насчитывается около 400 000 пациентов с гемофилией (данные Всемирной федерации гемофилии), из них чаще других форм (до 85% случаев) встречается гемофилия А. Тяжелые клинические геморрагические проявления заболевания, связанные с генетически детерминированным дефицитом активности фактора свертывания крови, требуют проведения постоянной заместительной терапии препаратами свертывания крови. Однако длительное применение лекарственных средств, используемых при лечении гемофилии, часто приводит к формированию специфических антител, что вызывает снижение или потерю эффективности терапии, а также может являться причиной выраженных побочных реакций. В связи с этим фактом актуальными остаются вопросы профилактики ингибиторов к фактору свертывания крови VIII.

Частота обнаружения специфических антител к факторам свертывания крови, индуцированных введением препаратов, составляет 10–15%, а при тяжелой форме гемофилии А ингибиторы определяются приблизительно у 20–30% пациентов. Вопросы, касающиеся механизмов формирования ингибиторов, стратегии лечения пациентов, а также профилактики ингибиторов к фактору свертывания VIII, во многом остаются нерешенными. Особенно важны вопросы выбора стратегии терапии и профилактики у ранее не леченных пациентов с тяжелой формой гемофилии, поскольку известно, что риск образования ингибиторов фактора свертывания VIII может быть снижен в случае профилактического применения концентрата соответствующего фактора. В связи с этим актуален поиск максимально эффективных доз и режимов профилактического введения концентрата

фактора свертывания VIII, обеспечивающие при этом низкую вероятность формирования ингибиторов к фактору свертывания VIII.

Основной причиной развития патологического иммунного ответа и формирования ингибиторов является многофакторность взаимосвязанных рисков, определяющих развитие иммунного ответа на препарат свертывания крови. Среди главных факторов риска, влияющих на частоту и выраженность иммунного ответа, выделяют генетические, а мутации в гене фактора свертывания VIII считаются значимым предиктором образования ингибиторов. Однако нет данных о наличии специфического подхода к лечению и профилактике осложнений для группы пациентов в зависимости от молекулярного дефекта гена.

Таким образом, диссертационная работа Дмитриева Е.В. посвящена актуальной для современной гематологии теме выявления факторов риска формирования ингибиторов к фактору свертывания VIII и разработки методов профилактики ингибиторной формы гемофилии А.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту. В диссертационном исследовании автором впервые в Республике Беларусь доказана эффективность применения режима медицинской профилактики патологических ингибиторов фактора свертывания крови VIII (введение концентрата фактора свертывания VIII в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 дней введения). Впервые в популяции пациентов Республики Беларусь с гемофилией А определен спектр молекулярно-генетических нарушений в гене фактора свертывания крови VIII, выделена группа пациентов высокого генетического риска возникновения ингибиторов к фактору свертывания крови VIII и разработан метод определения риска развития ингибиторной формы заболевания у детей с тяжелой гемофилией А. Впервые разработан метод медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов группы высокого генетического риска возникновения ингибиторов, основанный на введении концентрата фактора свертывания VIII в дозе 10-15МЕ/кг в неделю на протяжении первых 19 дней введения с дальнейшим увеличением дозы до 25-30 МЕ/кг с 20 по 50 дни введения. Впервые на основании доказательства различия периодов полураспада концентрата фактора свертывания VIII в зависимости от возраста ребенка разработан алгоритм индивидуального расчета дозы и кратности введения концентрата фактора свертывания VIII для поддержания остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне у пациентов с гемофилией А.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Объективность и достоверность полученных результатов диссертации обеспечены репрезентативностью исследований, соответствием методов исследования поставленным задачам и выбранным видом статистического анализа. В исследование включено достаточное количество наблюдений: 89 пациентов с гемофилией А тяжелой степени. В диссертационной работе использованы современные коагулологические, иммунологические, молекулярно-биологические и фармакокинетические методы. Статистический анализ полученных результатов осуществлен с применением современного программного обеспечения Statistica 7.0. Результаты исследования иллюстрированы таблицами и рисунками со свидетельством статистической значимости данных. Основные положения диссертации, выводы, практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, достоверны и научно обоснованы.

Научная, практическая и экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию. Диссертация Дмитриева Е.В. представляет собой оригинальное исследование со значимостью полученных результатов для науки и практики.

Научная значимость проведенного исследования состоит в доказательстве эффективности применения режима медицинской профилактики патологических ингибиторов фактора свертывания крови VIII (в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 дней введения), что статистически значимо снижает кумулятивную частоту возникновения ингибиторов с $43,7 \pm 11,8\%$ до $12,1 \pm 5,6\%$ по сравнению с пациентами, получавшими концентрат фактора свертывания крови VIII в режиме «по требованию» ($p=0,009$); определении спектра молекулярно-генетических нарушений в гене фактора свертывания крови VIII в популяции пациентов Республики Беларусь с гемофилией А; обосновании выделения группы пациентов высокого генетического риска возникновения ингибиторов к фактору свертывания крови VIII; разработке метода медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов группы высокого генетического риска возникновения ингибиторов; доказательстве различия периодов полураспада концентрата фактора свертывания VIII в зависимости от возраста ребенка, что определяет необходимость индивидуального расчета дозы и кратности введения концентрата фактора свертывания VIII.

Практическую значимость диссертационной работы Дмитриева Е.В. определяет разработка и внедрение метода определения риска развития ингибиторной формы заболевания у детей с тяжелой гемофилией А; метода медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов группы высокого генетического риска возникновения ингибиторов, основанный на введении концентрата фактора свертывания VIII в дозе 10-15МЕ/кг в неделю на протяжении первых 19 дней введения с дальнейшим увеличением дозы до 25-30 МЕ/кг с 20 по 50 дни введения; алгоритма индивидуального расчета дозы и кратности введения концентрата фактора свертывания VIII для поддержания остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне у пациентов с гемофилией А. Результаты исследования внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования Дмитриева Е.В. определяется разработанными и внедренными методом определения риска развития ингибиторной формы заболевания у детей с тяжелой гемофилией А и методом медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов группы высокого генетического риска возникновения ингибиторов, что позволяет предотвратить развитие ингибиторных форм заболевания у 90% пациентов и снизить число геморрагических эпизодов с 2,0 (0,5-5,0) до 0 на протяжении первых 19 дней введения в сравнении с днем включения в исследование ($p=0,012$). Обоснование стратегии индивидуального расчета дозы и кратности введения концентрата фактора свертывания VIII, разработка и внедрение компьютерной программы «Antihemokalculator для расчета величины и интервала времени между введениями профилактической дозы антигемофильного лекарственного средства» позволяют осуществлять поддержание заданного уровня остаточной коагуляционной активности крови у пациентов с гемофилией А, что обеспечивает снижения числа кровотечений и уменьшение развития осложнений у пациентов с гемофилией А.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (общий объем 4,71₄₃ авторских листа), 6 работ в сборниках тезисов докладов. Имеется 1 инструкция по применению, 3 рационализаторских

предложения, 1 компьютерная программа, зарегистрированная в национальном центре интеллектуальной собственности.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Диссертация Дмитриева Е.В. на тему «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей» оформлена в полном соответствии с «Инструкцией о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации» согласно Постановлению №3 Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28 февраля 2014г. (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует. Соискатель ученой степени кандидата медицинских наук Дмитриев Е.В. имеет научную квалификацию, полностью соответствующую искомой ученой степени, что подтверждается уровнем поставленной цели и степенью выполнения задач, объемом и значимостью проведенных исследований, актуальностью выбранной темы диссертации, набором современных методов исследования, высокой научной и практической значимостью полученных результатов, значительным личным вкладом соискателя.

Принципиальных замечаний по представлению собственных данных и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертация Дмитриева Е.В. на тему «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, является законченным научным исследованием, выполненным на высоком уровне и содержащим научные результаты, соответствующие критериям новизны, научной, практической и социально-экономической значимости. Диссертация соответствует требованиям, установленным п.19, 20 Главы 3 «Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004г. № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 01.12.2011г. № 561).

Соискатель Дмитриев Е.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и

переливание крови за совокупность новых научных результатов по актуальному направлению в гематологии, включающих:

- обоснование выделения группы пациентов высокого генетического риска возникновения ингибиторов к фактору свертывания крови VIII и разработку метода определения риска развития ингибиторной формы заболевания у детей с тяжелой гемофилией А;

- разработку метода медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов группы высокого генетического риска возникновения ингибиторов, что позволяет предотвратить развитие ингибиторных форм заболевания у 90% пациентов и снизить число геморрагических эпизодов с 2,0 (0,5-5,0) до 0 на протяжении первых 19 дней введения в сравнении с днем включения в исследование ($p=0,012$);

- установление возрастных особенностей изменения периода полураспада концентрата фактора свертывания VIII, обоснование стратегии индивидуального расчета дозы и кратности введения концентрата фактора свертывания VIII у детей с гемофилией А;

- разработку алгоритма индивидуального расчета дозы и кратности введения концентрата фактора свертывания VIII для поддержания остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне у пациентов с гемофилией А.

Заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент



Климкович Н.Н.

Климкович Н.Н.

