

ОТЗЫВ

официального оппонента к.м.н., доцента Лендиной Ирины Юрьевны на диссертацию Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.21 – гематология и переливание крови

1. Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертация Дмитриева Е.В. «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей» по теме, объекту и предмету исследования относится к отрасли медицинские науки и соответствует специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, по которой она представлена к защите.

2. Актуальность темы диссертации

Актуальность темы определяет потребность практического здравоохранения в оказании медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии А. Необходимость пожизненно замещать отсутствующий фактор свертывания или его функцию сопряжена с возможной иммунологической реакцией формирования ингибиторов к экзогенному вводимому фактору свертывания крови VIII у каждого четвертого пациента с вновь выявленным заболеванием. Повышенная частота кровотечений, представляющих угрозу жизни, среди которых доминируют гемартрозы, способствует нарушениям опорно-двигательного аппарата, ограничению двигательной активности, снижению качества жизни, инвалидизации пациентов и сокращению продолжительности жизни. Возрастают затраты на оказание медицинской помощи и социальные выплаты. Уменьшить бремя проблем, связанных с появлением ингибиторов свертывания у пациентов с гемофилией поможет разработка комплекса мер по медицинской профилактике осложнений заместительной терапии. Доказательств эффективности профилактики ингибиторной формы гемофилии в научных публикациях не представлено. Основная задача практического здравоохранения связана с профилактикой кровотечений. По рекомендации Всемирной федерации гемофилии всем пациентам с гемофилией тяжелой степени показано профилактическое введение концентратов фактора свертывания крови для поддержания остаточной активности фактора в заданном диапазоне перед очередным введением профилактической дозы. Рекомендовано расчет профилактической дозы и кратности введения выполнять на основании результатов фармакокинетического исследования. Методики индивидуального расчета величины дозы и выбора режима введения не существует. С

увеличением возраста пациента изменяется его ответ на вводимый с заместительной целью фактор свертывания. Без исследования возрастных фармакокинетических особенностей детей различного возраста снижается эффективность вторичной профилактики кровотечений. Разработка мероприятий по профилактике ингибиторной формы гемофилии А у пациентов из группы высокого риска и разработка фармакокинетической модели персонифицированного расчета профилактической дозы и кратности введения гемостатического препарата определяют актуальность настоящего исследования

3. Степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Диссертант Е.В. Дмитриев впервые продемонстрировал эффективность профилактического введения плазменного КФСК VIII в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 дней введения ранее не леченным (минимально леченным) пациентам с гемофилией А тяжелой степени для снижения частоты появления патологических ингибиторов к вводимому фактору VIII.

Впервые в Республике Беларусь проведена комплексная клиническая оценка прогностического значения спектра мутаций в гене *F8* и разработан метод определения вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов с гемофилией А тяжелой степени.

Впервые разработан оригинальный метод медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А у ранее не леченых (минимально леченных) пациентов из группы высокого риска возникновения ингибиторов, с нулевыми мутациями гена *F8*, основанный на введении концентрата фактора VIII в дозе 10-15МЕ/кг из расчета 1 день введения в неделю на протяжении первых 19 дней введения с дальнейшим увеличением дозы до 25-30МЕ/кг с 20 по 50 дни введения.

Впервые в Республике Беларусь разработан алгоритм индивидуального расчета дозы и кратности введения КФСК VIII для поддержания остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне у пациентов с гемофилией А.

4 Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работу отличает высокий научно-методический уровень проведенного исследования, который соответствует требованиям современной медицины, в связи с чем статистическая и клиническая значимость полученных результатов не вызывает сомнения. Обращает на себя внимание логичность и

последовательность построения диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций определяется следующими позициями:

В соответствии с целью и задачами исследования пациенты были распределены на группы в зависимости от наличия или отсутствия ингибиторов свертывания, режима введения КФСК VIII (по факту кровотечения или в режиме профилактики ингибиторной формы заболевания). Численность выборки позволяет выполнить корректную статистическую обработку.

В работе использованы клинические, генетические, фармакокинетические и гемостазиологические методы, позволяющие получить количественную оценку анализируемых показателей.

Полученные данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа.

Выводы и практические рекомендации отражают цели и задачи, сформулированы логично и органично вытекают из результатов исследований, соответствуют научным положениям, выносимым на защиту.

Автором разработаны конкретные рекомендации по профилактике ингибиторной формы заболевания среди пациентов высокого генетического риска и методике индивидуального расчета дозы и режима введения профилактической дозы препарата фактора VIII.

5. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертационного исследования состоит в том, что автором впервые доказано, что введение плазменного КФСК VIII ранее не леченым (минимально леченым) пациентам с гемофилией А тяжелой степени в режиме медицинской профилактики ингибиторов в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 50 дней введения статистически значимо снижает кумулятивную частоту возникновения ингибиторов с $43,7 \pm 11,8\%$ до $12,1 \pm 5,6\%$ по сравнению с пациентами, получавшими КФСК VIII в режиме «по требованию» ($p=0,009$). Введение КФСК VIII в режиме «по требованию» статистически значимо повышает риск развития патологических ингибиторов в 5,03 раза, $HR=5,03$ (95% ДИ: 1,71-14,82; $p=0,003$).

Диссертант показал, что медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А пациентам из группы высокого генетического риска имеет высокую эффективность и позволяет предотвратить развитие ингибиторных форм заболевания в 9 из 10 случаев.

Соискатель показал, что величина периода полураспада ($T_{1/2}$) плазменного концентрата фактора свертывания крови VIII после введения пациентам с гемофилией А зависит от возраста пациентов. Различие в периодах полураспада для анализируемых возрастных групп пациентов предполагает индивидуальный расчет дозы и кратности введения КФСК VIII с использованием разработанного алгоритма

Практическая значимость диссертационной работы состоит в разработке и внедрении в практику:

1. Молекулярно-генетических исследований для выявления пациентов из группы высокого риска по возникновению ингибиторов к фактору свертывания крови VIII.

2. Медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии пациентам из группы высокого риска путем внутривенного введения 1 раз в неделю плазменного КФСК VIII на протяжении первых 19 дней введения в дозе 10-15МЕ/кг, начиная с 20-го до 50 дня введения, величина вводимой дозы составляет 25-30МЕ/кг.

3. Фармакокинетического исследования и метода индивидуального расчета величины и кратности введения профилактической дозы КФСК VIII для поддержания остаточной коагуляционной активности крови на заданном гемостатическом уровне.

Экономическая и социальная значимость выполненного исследования заключается в повышении эффективности лечебно-профилактической помощи пациентам с гемофилией за счет снижения количества ингибиторных форм заболевания и затрат на лечение пациентов. Этому способствует внедрение метода определения риска развития ингибиторной формы заболевания у детей с тяжелой гемофилией А и 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.

Разработка и внедрение метода индивидуального расчета величины и кратности введения профилактической дозы фактора свертывания крови позволяет поддерживать остаточную активности фактора на заданном уровне, что позволяет планировать пациенту режим двигательной активности и снизить частоту спонтанных кровотечений.

Практические разработки, выполненные Е.В. Дмитриевым, могут быть внедрены в практическую работу Республиканских, областных и районных учреждений здравоохранения, оказывающих специализированную медицинскую помощь взрослым и детям, страдающим гемофилией

6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертации опубликовано 14 печатных работ. Из них: статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь – 8 (включая 6 – в зарубежных), тезисы к конгрессам и конференциям – 6. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Определение вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов детского возраста с тяжелой гемофилией А на основании определения генетического профиля пациентов». Признано рационализаторскими 3 предложения. Зарегистрирована в национальном центре интеллектуальной собственности «Компьютерная программа Antihemokalculator».

7. Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертации доложены и обсуждены на: XIV международной конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2019); XVI международной конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2021); Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-й конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2022); 30-м международном конгрессе «Тромбоз и Гемостаз» (Лондон, 2022); XVII международной конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» посвященной 25-летию государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2022); IX Республиканском съезде трансфузиологов и гематологов Беларуси, мероприятие приурочено к 90-летию службы крови Республики Беларусь (Минск, 2023), XVIII международной конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 2024). Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

8. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертационной работы и автореферата Дмитриева Евгения Вячеславовича соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь согласно действующей инструкции по оформлению диссертации и автореферата. Диссертация содержит новые научные результаты и четко

сформулированные положения, выдвигаемые автором для публичной защиты. Данная работа имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку и практическую медицину. Диссертация содержит богатый иллюстрированный материал, подтверждающий большой объем работы, выполненный диссертантом.

Материал диссертации изложен на 92 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования и лечения, включает главу «Результаты» из 5 подразделов результатов собственных исследований, приложения, заключения. Библиографический список, включает перечень 155 использованных (из них 9 – русскоязычных, 146 – англоязычных) источников и список публикаций соискателя (14 собственных публикаций). В разделе «Приложение» приведены акты внедрения и вспомогательный материал. Общий объем опубликованных статей составляет 4,43 авторских листа.

Во «Введении» научно обоснована целесообразность разработки и внедрения комплексного лечения пациентов с гемофилией и проведения исследования в выбранном диссертантом направлении.

Раздел «Общая характеристика работы» отражает актуальность темы диссертации, выполненной в соответствии с тематикой научных исследований в рамках задания НИР 02.09 научно-исследовательской работы «Разработать метод медицинской профилактики развития ингибиторов к фактору свертывания крови VIII для пациентов с высоким риском возникновения ингибиторной формы Гемофилии А на основании определения генетического профиля пациентов» (№ гос. регистрации №20201768, срок выполнения: 2019–2023 гг.).

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Четко сформулированы цели и задачи исследования, выносимые на защиту положения, охарактеризованы предмет и объект диссертационной работы, отражены личный вклад соискателя и сведения об апробации и опубликованности результатов диссертации.

В главе 1 «Аналитический обзор литературы» представлены современные сведения о состоянии проблемы ингибиторной формы гемофилии и перспективах оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» отражены методология исследования, клиническая характеристика пациентов, использованные методы лечения и контроля эффективности терапии, технология выполнения лабораторных и фармакокинетических исследований.

Следует отметить методы статистической обработки результатов исследования, а именно: использование непараметрических методов для сравнения количественных признаков, выполнение корреляционного анализа, оценка согласия результатов расчетов, выполненных двумя методами, на основе построения графика Бланда-Альтмана (Bland-Altman Plot), расчет различия в выживаемости до появления ингибиторов оценивали с помощью ограниченного среднего времени выживания (restricted mean survival time, RMST).

В главах 3-7 представлены результаты исследований, в конце каждой главы имеются обоснованные выводы. В разделе «Заключение», представленном шестью пунктами, приведены основные научные результаты научного исследования, а также даны рекомендации по их практическому использованию. Логичным завершением работы являются практические рекомендации.

Список использованной литературы, список публикаций автора и материалы приложения соответствуют содержанию рукописи диссертации.

Диссертационная работа написана литературным языком, содержит ряд иллюстраций, облегчающих восприятие материала. Содержание автореферата соответствует результатам, представленным в диссертационной работе.

9. Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ содержания диссертационной работы, ее цели и задач, методов исследования, оценка научной новизны и практической значимости полученных результатов, личного вклада соискателя в выполнение диссертационного исследования свидетельствуют о том, что научная квалификация Дмитриева Евгения Вячеславовича соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

10. Конкретное личное участие автора в получении результатов диссертации

Автор лично принимал участие в лечении всех пациентов (начиная с 2003 года рождения), включенных в исследование. У каждого пациента диссертант изучил состояние патологического процесса на фоне применения заместительной терапии препаратами факторов свертывания.

При рецензировании работы возникли следующие вопросы и замечания.

Вопросы:

1. В исследовании заявлена цель, имеющая широкое практическое значение. Поясните почему метод медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А и методика расчета величины и интервала времени между введениями профилактической дозы концентрата фактора VIII внедрены в одном учреждении? На Ваш взгляд, в каких еще учреждениях здравоохранения возможно внедрение результатов Вашей работы?

2. Эффективность медицинской профилактики возникновения ингибиторов к фактору VIII в зависимости от режима введения КФСК VIII оценена у 56 пациентов за период с 2010 по 2019 годы, поясните пожалуйста почему данное сравнение не было выполнено у всей ретроспективной группы из 79 пациентов за период с 1998 по 2019 годы?

3. Кроме возрастных особенностей какие факторы могут влиять на период полураспада фактора VIII.

Замечания:

Отмеченные в тексте диссертации несущественные редакционные недочёты (опечатки, стилистические неточности) не являются принципиальными и не оказывают влияния на содержание, научную добросовестность и значимость представленного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови является завершённым научным исследованием, содержит новые научно-обоснованные результаты, соответствующие актуальному направлению в области гематологии, посвященному оптимизации и развитию мультидисциплинарного подхода и комплексного лечения гемофилии. Использование этих результатов обеспечивает помощь в решении важной прикладной задачи по оптимизации лечения и оказания лечебно-профилактической помощи пациентам с гемофилией, обеспечивая в результате улучшение качества жизни и социальную адаптацию этой группы пациентов.

Работа соответствует требованиям пунктов 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного указом Президента Республики Беларусь от

17.11.2004 г. № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 №180), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Дмитриеву Евгению Вячеславовичу за новые научно обоснованные результаты в области медицинской помощи пациентам с гемофилией, включающие:


оценку прогностического значения спектра мутаций в гене *F8* и разработку метода определения вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов с гемофилией А тяжелой степени;

доказательство эффективности профилактики ингибиторной формы гемофилии путем введения плазменного КФСК VIII в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю ранее не леченым пациентам по сравнению с пациентами, получавшими КФСК VIII в режиме «по требованию» на протяжении первых 50 дней введения;

разработку метода медицинской профилактики возникновения патологических ингибиторов свертывания в группе высокого генетического риска, предусматривающего введение плазменного КФСК VIII в дозе 10-15МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 19 дней введения, а с 20 по 50 дни введения – в дозе 25-30МЕ/кг 1 раз в неделю;

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

Заведующий гематологическим
отделением №3
ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии
и гематологии»,
к.м.н., доцент Лендина И.Ю.


Подпись: *Лендина И.Ю.*
Секретарь: *Заварунова Е.И.*