

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по  
поликлинической работе  
ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

А.В. Жарикова

11 декабря 2025 года



## ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» на диссертацию Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови (медицинские науки) в совет по защите диссертаций Д 03.11.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

В соответствии с п. 42 главы 6 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 №180), п.п. 38, 44, 45 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.02.2005 №19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 19.08.2022 №2), на основании решения совета по защите диссертаций Д 03.11.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий» от 10.11.2025 в соответствии с приказом директора государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (далее – ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») от 24.11.2025 № 489-од, проведено расширенное заседание Ученого совета (научное собрание, протокол № 12) при участии членов Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», сотрудников отраслевой лаборатории научно-диагностических исследований, сотрудников отделений: отделения аллергологии и

иммунопатологии, онкологического гематологического отделения для детей и гематологического отделения для взрослых, хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии), гинекологического отделения, отделения ультразвуковой диагностики, сотрудника кафедры внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», по обсуждению диссертации 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.

Председатель научного собрания: заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., профессор Мицура Виктор Михайлович.

Эксперт по диссертации: врач-детский онколог-гематолог (заведующий) онкологического гематологического отделения для детей ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.м.н. доцент Ромашевская Ирина Парфирьевна.

Секретарь: ученый секретарь ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н. Веялкина Наталия Николаевна.

На заседании присутствовали 33 человека, из них: докторов медицинских наук 3 человека, докторов биологических наук 1 человек, кандидатов медицинских наук 20 человек, кандидатов биологических наук 5 человек, кандидатов технических наук 1 человек, без степени 3 человека.

На научном собрании Дмитриев Е.В. представил доклад по диссертации, содержащий основные результаты исследований. Соискателю заданы вопросы, на которые получены полные ответы. Диссертация выполнена под научным руководством доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Национальной академии наук Беларуси, главного научного консультанта Управления по планированию и стратегическому развитию службы детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Алейниковой Ольги Витальевны.

В выступлении эксперта по диссертации Ромашевской И.П., врача-детского онколога-гематолога (заведующего) онкологического гематологического отделения для детей ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.м.н.,

доцента были изложены основные положения проекта отзыва диссертации, в котором отражены следующие разделы:

**Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертация Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей» полностью соответствует специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови и отрасли «медицинские науки», а именно п. 2 области исследования паспорта специальности «лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний крови и кроветворных органов (наследственных и приобретенных, у взрослых и детей): гемостазиопатии (молекулярно-биологические, генетические, статистические и другие методы исследований)», п. 3. «Клинические проявления и лечение заболеваний крови у взрослых и детей: заместительная терапия, трансфузионная и поддерживающая терапия, комбинированная терапия, механизмы и осложнения терапии, новые методы терапии, оценка эффективности и экономичности терапии.», п. 4. «Профилактика нарушений кроветворения и диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями крови и кроветворных органов». Название диссертации соответствует ее содержанию, отражает суть поставленной цели и задач исследования, а также полученных результатов, выдвигаемых на защиту положений и выводов работы.

**Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости**

Соискателем внесён значительный вклад в решение актуальной научной проблемы гематологии и переливания крови, который заключается в установлении факторов риска возникновения патологических ингибиторов свертывания у ранее не леченных пациентов с гемофилией А тяжелой степени, доказательстве эффективности профилактических схем введения концентрата фактора свертывания крови (КФС) VIII для предупреждения возникновения ингибиторов к экзогенному фактору VIII, разработке специализированной схемы медицинской профилактики возникновения ингибиторов для пациентов с высоким риском развития ингибиторов, а также в создании алгоритма для индивидуального расчёта дозы и кратности введения КФС VIII с целью профилактики кровотечений.

Научная новизна основных результатов диссертации и положений, выносимых на защиту, органично вытекает из поставленных задач исследования:

1. Оценено значение факторов риска появления патологических ингибиторов свертывания у пациентов с гемофилией А тяжелой степени.

2. Оценена эффективность режима профилактики патологических ингибиторов свертывания у ранее не леченных (минимально леченных) пациентов с гемофилией А тяжелой степени на протяжении первых 50 дней введения (введение плазменного КФС VIII в дозе 25-30 МЕ/кг 1 раз в неделю).

3. Разработан метод медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов из группы высокого генетического риска возникновения ингибиторов.

4. Изучена фармакокинетика КФС VIII у пациентов с гемофилией А тяжелой степени и научно обоснован алгоритм индивидуального расчета времени достижения заданного значения коагуляционной активности крови после введения КФС VIII в профилактическом режиме.

Все основные научные результаты диссертации получены автором лично. Все главы диссертации написаны автором лично. Совместно с научным руководителем определены цель, задачи, предмет и методы, объем исследования. Диссертантом лично проведен сбор первичного материала, проспективный и ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов и амбулаторных карт пациентов. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении большинства включенных в исследование пациентов.

Автором лично получены и опубликованы основные научные результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод определения вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов детского возраста с тяжелой гемофилией А» (личное участие 75%) и оформлено 3 рационализаторских предложения (личное участие 90%).

Автором лично разработан электронный калькулятор и алгоритм индивидуального расчета дозы и кратности введения КФС (личное участие 100%), алгоритм представлен в виде компьютерной программы «Antihemokcalculator» и зарегистрировано право интеллектуальной собственности (в соавторстве, личное участие 50%). Работа сотрудников,

принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях. Доля участия автора в опубликовании результатов – 90%.

**Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень**

Ученая степень кандидата медицинских наук Дмитриеву Евгению Вячеславовичу может быть присуждена за научно обоснованные результаты, обладающие новизной и практической значимостью:

1. Группу высокого риска возникновения ингибиторов на вводимый с заместительной целью КФСК VIII составляют пациенты с нулевыми мутациями гена *F8*. Нулевые мутации гена *F8* повышают риск возникновения ингибиторов в 7,91 раз  $HR=7,91$  (95% ДИ: 1,06-59,01;  $p=0,043$ ). Кумулятивная частота выявления патологических ингибиторов к фактору свертывания крови VIII у пациентов с нулевыми мутациями  $39,2\pm 7,1\%$  была статистически значимо выше, чем у пациентов с ненулевыми мутациями  $5,5\pm 5,3\%$  ( $p=0,011$ ). Возникновение ингибиторов не зависит от таких факторов риска, как базовая активность фактора VIII ( $p=0,749$ ), возраст выявления гемофилии  $HR=1,02$  (95% ДИ: 0,97-1,07;  $p=0,348$ ), возраст первого введения КФСК VIII  $HR=1,02$  (95% ДИ: 0,97-1,06;  $p=0,402$ ), введение КФСК VIII более 1 раза в неделю  $HR=2,13$  (95% ДИ: 0,89-5,06;  $p=0,095$ ).

2. Введение плазменного КФСК VIII ранее не леченым (минимально леченым) пациентам с гемофилией А тяжелой степени в режиме медицинской профилактики ингибиторов в дозе 25-30 МЕ/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;  $p=0,003$ ).

3. Медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А пациентам из группы высокого генетического риска имеет высокую эффективность и позволяет предотвратить развитие ингибиторных форм заболевания в 90% случаев. Введение КФСК VIII дозе 10-15 МЕ/кг из расчета один день введения в неделю статистически значимо ( $p=0,012$ ) снижает 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.

4. Величина периода полураспада ( $T_{1/2}$ ) плазменного концентрата фактора свертывания крови VIII после введения пациентам с гемофилией А зависит от возраста пациентов. Медиана периода полураспада у пациентов в возрасте 3-6 лет составила 11,2 (9,6-14,2) часов и была статистически значимо меньше в сравнении с пациентами 7-11 лет – 13,2 (11,6-16,3) часа ( $p=0,028$ ), и пациентами 12-17 лет – 14,2 (11,7-17,3) часов ( $p=0,009$ ). Различие в периодах полураспада для анализируемых возрастных групп пациентов предполагает индивидуальный расчет дозы и кратности введения КФСК VIII с использованием разработанного алгоритма.

#### **Замечания по диссертации**

В обзоре литературы приведена информация о гемофилии-В, не входящая в задачи исследования.

Аббревиатура «ДИ» не включена в перечень сокращений.

Имеются единичные опечатки и стилистические погрешности, не влияющие на смысловую сторону диссертации. Указанные замечания не являются критичными или снижающими научную и практическую значимость работы в целом.

#### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Актуальность темы диссертации, методический уровень и объем выполненной работы отвечают современным требованиям, анализ проведен качественно, а полученные результаты обладают доказанной достоверностью, научной и практической значимостью, что в полной мере подтверждается количеством публикаций; личный вклад соискателя в решение поставленной научной задачи позволяет сделать вывод о том, что Дмитриев Евгений Вячеславович имеет высокий уровень научной подготовки и полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

#### **Рекомендации по практическому применению результатов диссертации**

Результаты диссертационного исследования Е.В. Дмитриева внедрены в работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». В диссертации представлены рекомендации по практическому использованию результатов, которые могут быть

применены в организациях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с гемофилией:

1. Для определения риска возникновения патологических ингибиторов свертывания в ответ на введение КФСК VIII всем пациентам с гемофилией А тяжелой степени проводят молекулярно-генетическое исследование гена *F8*.

2. Медицинская профилактика появления патологических ингибиторов свертывания показана всем ранее не леченым пациентам из группы высокого генетического риска с гемофилией А.

3. Профилактику ингибиторной формы гемофилии пациентам из группы высокого риска проводят 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.

4. Для достижения остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне у пациентов 3-6 лет профилактическая доза КФСК VIII должна быть больше, чем у пациентов старшего возраста, а при одинаковой профилактической дозе интервал между введениями короче.

5. Расчет дозы и определение интервала времени между очередными профилактическими введениями КФСК VIII по предложенному алгоритму осуществляют на основании результатов фармакокинетического исследования, используя индивидуальный расчет.

### **Заключение**

Диссертация Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, по актуальности решенной научной проблемы, объему проведенных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов представляет собой самостоятельно выполненную завершенную квалификационную научную работу, свидетельствующую о личном вкладе соискателя в науку.

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, имеет прогнозируемый социально-экономический эффект, вносит существенный вклад в практическое здравоохранение и соответствует требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 №180).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови может быть присуждена Дмитриеву Евгению Вячеславовичу за совокупность следующих научных результатов:

1. установление эффективности профилактического введения плазменного КФСК VIII в дозе 25-30 МЕ/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;

2. проведение комплексной клинической оценки прогностического значения спектра мутаций в гене *F8* и разработку метода определения вероятности развития ингибиторной формы заболевания у пациентов с гемофилией А тяжелой степени;

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

4. установление фармакокинетических особенностей плазменного КФСК VIII в зависимости от возраста пациента с гемофилией А тяжелой степени и разработку алгоритма индивидуального расчета дозы и кратности введения КФСК VIII для поддержания остаточной коагуляционной активности крови на заданном уровне у пациентов с гемофилией А.

Доклад Дмитриева Е.В. и проект отзыва оппонировающей организации, подготовленный экспертом, заслушаны и обсуждены в соответствии с приказом директора ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» № 489-од от 24.11.2025 на заседании научного собрания оппонировающей организации государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (протокол № 12 от 11.12.2025).

Диссертация Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей» по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови рекомендуется к защите в Совете по защите диссертаций Д 03.11.01 при

государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий».

Отзыв принят единогласно открытым голосованием.

Решение принято открытым голосованием среди членов научного собрания, имеющих ученые степени. В голосовании приняло участие 30 человек, в том числе: докторов медицинских наук 3 человека, докторов биологических наук 1 человек, кандидатов медицинских наук 20 человек, кандидатов биологических наук 5 человек, кандидатов технических наук 1 человек.

Результаты голосования: за – 30, против – 0, воздержались – 0.

Председатель научного собрания –  
заместитель директора

по научной работе

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», д.м.н., профессор

В.М. Мицура

Эксперт –

врач-детский онколог-гематолог

(заведующий) онкологического

гематологического отделения для детей

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», к.м.н., доцент

И.П. Ромашевская

Секретарь заседания –

ученый секретарь

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», к.б.н.

Н.Н. Вейлкина

Подписи В.М. Мицуры, И.П. Ромашевской, Н.Н. Вейлкиной  
удостоверяю.

