

Отзыв

на автореферат диссертации Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Гемофилия А остаётся одной из наиболее распространенных и значимых геморрагических коагулопатий, дебют геморрагических проявлений при которой приходится на детский возраст, причем нередко на неонатальный период, кратно повышая риск внутричерепных кровоизлияний, напрямую угрожающих жизни маленьких пациентов. Несмотря на успехи в лечении данного заболевания, достигнутые за последние десятилетия, пациенты с гемофилией продолжают страдать от прорывных кровотечений, поражения опорно-двигательного аппарата и боли. Казалось бы, что данные проявления затрагивают лишь взрослую популяцию, однако даже среди пациентов младше 18 лет, необходимость назначения обезболивающих средств и антидепрессантов выше не менее чем в 2 раза, чем в популяции детей без гемофилии, а те или иные признаки артропатии могут быть выявлены у 20-30% детей с гемофилией, почти у половины детей отмечаются проблемы со сложным венозным доступом, ограничивающие лечение.

Сегодня, в 2025 году, мы вынуждены признать, что не достигли цели, заявленной Всемирной федерацией гемофилии: нам не удалось обеспечить полного отсутствия кровотечений у пациентов с гемофилией, что обуславливает актуальность дальнейших исследований, направленных на повышение качества эффективности и безопасности терапии больных с данным диагнозом.

С внедрением новых методов лечения, в том числе, препаратов с ребалансирующим эффектом и моноклональных антител, у медицинского сообщества возникло ложное впечатление о победе над гемофилией А, однако, как показывают последние исследования, кровотечения у наших пациентов сохраняются, а артропатия приобретает все более стертую клиническую форму. Кроме того, новые препараты для заместительной терапии могут быть использованы только для профилактики кровотечений, в то время как для купирования кровотечений и периоперативной профилактики продолжают использоваться концентраты фактора свертывания крови VIII (КФСК VIII). Необходимо отметить, что заместительная терапия так же не стоит на месте и в скором времени мы будем использовать КФСК VIII, позволяющие вводить препарат 1 раз в

неделю и даже реже. На ряду с неоднозначными результатами применения генной терапии, все это говорит о том, что заместительная терапия была, остается и будет «золотым» стандартом для профилактики и лечения геморрагических проявлений у пациентов с гемофилией А.

Несмотря на преимущества применения заместительной терапии, ее проведение ассоциировано с риском развития ингибирующих антител, появление которых приводит к утрате эффективности стандартной терапии, неконтролируемым геморрагическим эпизодам, тяжёлой артропатии, ранней инвалидизации и существенному росту прямых и косвенных затрат системы здравоохранения. Немаловажно упомянуть, что подавляющее большинство случаев возникновения ингибиторов отмечается именно в детском возрасте, наиболее часто – в первые 50 дней введения препарата для заместительной терапии (что также убедительно подтверждено автором диссертационного исследования).

В этих условиях поиск прогностических факторов развития ингибиторной формы гемофилии А у детей, разработка персонализированных схем первичной и вторичной профилактики и создание алгоритмов индивидуализированного дозирования КФСК VIII с учетом возрастных особенностей фармакокинетики препаратов, представляются задачами высокой научной и практической значимости. Диссертационная работа Дмитриева Е.В. полностью соответствует данным приоритетным направлениям и отвечает запросам современной детской гематологии и службы крови.

Краткая характеристика содержания и дизайна диссертационного исследования

Согласно автореферату, объектом исследования явились 89 пациентов в возрасте до 18 лет с наследственным дефицитом фактора VIII, состоявших на диспансерном учёте в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии за период с 1998 по 2022 гг. Медиана возраста постановки диагноза тяжёлой гемофилии А составила 7,0 месяцев, базовая активность фактора VIII – 0,7%. Патологические ингибиторы были зарегистрированы у 26% пациентов, что близко к мировым данным и подчёркивает репрезентативность выборки.

Структура исследования включает несколько взаимодополняющих блоков. В ретроспективной когорте (79 пациентов, 1998–2019 гг.) проведён анализ факторов риска возникновения ингибиторов с использованием современных методов медицинской статистики (регрессионная модель Кокса, оценка кумулятивной частоты по Kaplan–Meier, анализ ограниченного среднего времени выживания и др.). В рамках этого этапа сопоставлялись различные режимы применения КФСК VIII («по требованию» и

профилактический режим), а также влияние генетических характеристик (тип мутаций гена F8) на риск формирования ингибиторов.

На втором этапе выполнено проспективное одноцентровое исследование в группе ранее не леченных или минимально леченных пациентов с тяжёлой гемофилией А и нулевыми мутациями гена F8, которым была реализована разработанная автором схема медицинской профилактики ингибиторной формы заболевания с редуцированной дозой КФСК VIII в первые 19 дней введения, последующим её увеличением и продолжением профилактики до 50 дней введения.

Отдельный крупный блок работы посвящён фармакокинетике плазменного КФСК VIII у детей различных возрастных групп: изучены показатели клиренса, объёма распределения, периода полураспада, площади под кривой концентрация–время, проведено сравнение индивидуального фармакокинетического моделирования с популяционным ресурсом WAPPS-Neto. На основании полученных данных разработан алгоритм индивидуального расчёта дозы и интервала между введениями фактора VIII, реализованный в виде электронного калькулятора Antihemocalculator, на который оформлены права интеллектуальной собственности.

Методическая часть исследования представляется тщательно продуманной: использованы современные коагулологические методики (определение активности фактора VIII, титра ингибитора по модифицированному методу Bethesda), молекулярно-генетические методы высокого уровня (высокопроизводительное секвенирование на платформе MiSeq с последующим подтверждением по Сенгеру), стандартизированные протоколы фармакокинетических исследований в соответствии с рекомендациями ISTH, а также адекватный арсенал статистических методов, соответствующий задачам и объёму выборки.

Научная новизна работы

Содержащиеся в автореферате данные убедительно свидетельствуют о высокой научной новизне диссертации. К числу наиболее значимых результатов относятся:

1. Уточнение роли генетических факторов риска. Впервые для педиатрической популяции Республики Беларусь на крупном однородном материале показано, что носительство нулевых мутаций гена F8 (инверсии, нонсенс-мутации, крупные делеции и др.) статистически значимо повышает риск развития ингибиторной формы гемофилии А (HR=7,91), а кумулятивная частота выявления ингибиторов у таких пациентов ($39,2 \pm 7,1\%$) существенно превышает аналогичный показатель у пациентов с ненулевыми мутациями ($5,5 \pm 5,3\%$). Это позволяет чётко выделить группу высокого генетического

риска и обосновывает необходимость дифференцированного подхода к первичной профилактике.

2. Разработка оригинального метода медицинской профилактики ингибиторной формы гемофилии А у детей группы высокого генетического риска. Предложенный двухэтапный режим (10–15 МЕ/кг 1 раз в неделю в первые 19 дней введения с последующим увеличением дозы до 25–30 МЕ/кг с 20-го по 50-й дни введения) позволил достоверно снизить частоту геморрагических эпизодов и предотвратить развитие ингибиторной формы у 90% пациентов с нулевыми мутациями гена F8, включённых в группу проспективного наблюдения.

3. Возрастная фармакокинетика КФСК VIII и необходимость индивидуализированного дозирования. Установлены выраженные возрастные различия периода полураспада и клиренса фактора VIII: у детей 3–6 лет $T_{1/2}$ достоверно ниже, чем у пациентов старших возрастных групп, что требует увеличения дозы и/или сокращения интервала между введениями для поддержания целевого уровня остаточной коагуляционной активности.

4. Создание и реализация алгоритма индивидуального фармакокинетического расчёта. Разработан и реализован в виде программного продукта Antihemocalculator алгоритм персонализированного расчёта дозы КФСК VIII и интервала между введениями на основе данных фармакокинетического исследования. Показано, что индивидуальные расчёты более точно отражают реальное время снижения активности фактора VIII до критического уровня по сравнению с популяционными моделями, что открывает возможности для оптимизации профилактических схем.

Совокупность этих положений позволяет рассматривать работу как значимый вклад в развитие концепции персонализированной терапии гемофилии А у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты имеют выраженную практическую направленность и потенциально способны изменить клиническую тактику ведения детей с тяжёлой гемофилией А, что может быть обосновано следующим:

- Автором сформулирован чёткий подход к стратификации генетического риска развития ингибиторной формы на основании спектра мутаций гена F8, что позволяет уже на этапе первичного обследования пациента прогнозировать вероятность формирования ингибиторов и выбирать оптимальную стратегию терапии. На базе этих данных разработана и утверждена инструкция по применению метода определения вероятности

развития ингибиторной формы заболевания у пациентов детского возраста с тяжёлой гемофилией А, что подтверждает практическую значимость результатов, а тот факт, что результаты исследования получены на репрезентативной выборке с применением методов стандартизации – и их готовность к широкому внедрению в практику.

- Предложенный режим профилактического введения плазменного КФСК VIII и схема медицинской профилактики ингибиторной формы у пациентов из группы высокого риска формируют основу для стандартизации клинических протоколов, оптимизации расходования коагуляционных препаратов и снижения частоты тяжёлых геморрагических осложнений, что позволяет создать не только пациент-ориентированную модель ведения пациента, но и обосновать ее с точки зрения фармако-экономических показателей.

- Разработанный Е.В. Дмитриевым алгоритм и программный калькулятор Antihemocalculator создают инструмент для практикующих врачей, позволяющий в условиях реальной клинической практики индивидуализировать профилактику кровотечений, адаптируя дозу и частоту введения к фармакокинетическим особенностям конкретного пациента. Это отвечает современным тенденциям к персонифицированной медицине и позволяет повысить качество оказываемой медицинской помощи.

- Комплексное исследование фармакокинетики КФСК VIII в разных возрастных группах имеет большую теоретическую ценность, уточняя представления о возрастных особенностях метаболизма экзогенного фактора VIII и формируя основу для дальнейшей оптимизации профилактических схем, в том числе при использовании новых модифицированных или рекомбинантных препаратов.

Таким образом, диссертация Дмитриева Е.В. сочетает в себе серьёзный теоретический компонент и чётко обозначенную практическую ориентированность, а её результаты внедрены в работу РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии и могут быть рекомендованы к распространению в других специализированных центрах, в том числе и за пределами страны.

Степень обоснованности и достоверности выводов

Выводы работы производят впечатление хорошо обоснованных и статистически достоверных. Этому способствует:

- Достаточный объём клинического материала (89 пациентов с тяжёлой гемофилией А, наблюдавшихся в течение продолжительного периода – более двух десятилетий);

- Единый центр наблюдения, что обеспечивает сопоставимость диагностических и лечебных подходов;
- Использование валидированных лабораторных методов, соответствующих международным стандартам, как в части коагулологических, так и молекулярно-генетических и фармакокинетических исследований;
- Применение современных статистических подходов, позволивших оценить не только частоту возникновения ингибиторов, но и временные характеристики события, влияние множества факторов риска и согласованность различных методов расчёта фармакокинетических параметров.

Результаты исследования хорошо согласуются с данными международных публикаций, при этом ряд ключевых выводов (эффективность профилактического режима, возрастные особенности фармакокинетики, алгоритм индивидуализированного дозирования) носит оригинальный характер и расширяет существующие представления о ведении детей с тяжёлой гемофилией А.

Апробация результатов исследования и публикационная активность

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 8 статей – в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям Положения о присуждении учёных степеней в Республике Беларусь, включая 6 публикаций в зарубежных изданиях, а также 6 тезисов к конгрессам и конференциям. Дополнительно зарегистрирована инструкция по применению, три рационализаторских предложения и компьютерная программа Antihemocalculator.

Результаты исследования многократно докладывались на международных и республиканских научных форумах по детской онкологии и гематологии, тромбозу и гемостазу, что свидетельствует о высоком уровне апробации и заинтересованности профессионального сообщества.

Представленный автореферат отражает структуру и содержание диссертации, изложен логично и последовательно, содержит необходимые сведения об актуальности, цели, задачах, научной новизне, материалах и методах, основных результатах и практических рекомендациях, иллюстрирован таблицами и рисунками.

Замечания и пожелания

При высоких научной и практической ценности работы следует отметить ряд моментов, которые можно рассматривать как минимальные

неточности отображения материала и не снижают общей положительной оценки диссертации:

1. Используемый в тексте представленного автореферата термин «ингибиторы свертывания» отражает многогранный спектр антител, влияющий на различные компоненты системы гемостаза. Исходя из конкретики работы, представляется более целесообразным использовать термин ингибиторы к фактору свертывания крови VIII.
2. Использованное словосочетание «режим профилактики ингибиторной формы гемофилии» в контексте описания ретроспективной группы пациентов, получавшей профилактическую терапию, вероятнее, является опечаткой, т.к. разработка «режима профилактики ингибиторной формы гемофилии» являлась одной из целей диссертационного исследования и данный метод не мог применяться ранее.
3. На странице 9 автореферата имеется фраза «Патологические ингибиторы свертывания были зарегистрированы у 8 из 21 пациентов на 48,0 (11,0-51,0) ДВ КФСК в режиме «по требованию» (таблица)». Однако в таблице эти данные не представлены.
4. На странице 11 автореферата после фразы «По данным исследований показано, что риск появления патологических ингибиторов свертывания при использовании плазменных КФСК ниже у пациентов с нулевыми мутациями гена F8, чем при введении рекомбинантных КФСК» хотелось бы увидеть ссылку на источники литературы.

Отмеченные замечания носят дискуссионный характер и не умаляют высокой научной и практической ценности выполненного исследования. Кроме того, возник ряд пожеланий, направленных на дальнейшую разработку темы:

1. Численность проспективной когорты пациентов группы высокого генетического риска (10 человек) объективно ограничена редкостью патологии, однако в дальнейшем было бы полезно расширить наблюдение и представить более протяжённый по времени анализ устойчивости эффекта предложенной профилактической схемы и отдалённых клинико-функциональных исходов.
2. Фармакоэкономические аспекты различных режимов терапии и профилактики ингибиторной формы гемофилии А, хотя и отражены в публикациях соискателя, в тексте автореферата представлены относительно кратко; более детальное обсуждение влияния предложенных подходов на структуру затрат системы здравоохранения сделало бы работу ещё более убедительной для организаторов здравоохранения.
3. В условиях стремительного развития инновационных препаратов для лечения гемофилии (рекомбинантные факторы пролонгированного действия,

нефакторная и генная терапия) интересным представляется обсуждение места предложенных в диссертации подходов в контексте новых терапевтических возможностей; расширение этого раздела в последующих публикациях позволило бы лучше вписать результаты исследования в современный международный ландшафт лечения гемофилии А.

4. Представляется перспективным в дальнейшем более подробно оценить влияние индивидуализированной фармакокинетической профилактики на качество жизни пациентов и их семей, а также на функциональное состояние опорно-двигательного аппарата с использованием стандартизированных шкал.

5. Полученные результаты могли бы лечь в основу протокола мультицентрового исследования с целью проспективной валидации и дальнейшей оптимизации разработанной терапевтической стратегии

Субъективное впечатление от результатов проделанной диссертационной работы и их представления в автореферате

С субъективной точки зрения, работа построена логично, четко охарактеризована цель работы, которая полностью реализована в ходе выполнения соответствующих задач исследования. Автореферат написан лаконично, грамотно, читается легко и с интересом. Помимо вышесказанного, особенно приятно видеть результаты актуального логичного и изящного исследования с высокой практической значимостью, которое выполняется в области детского гемостаза и тромбоза.

Заключение

В целом, диссертационная работа Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей» представляет собой завершённое, самостоятельное научное исследование, в котором решена актуальная научно-практическая задача детской гематологии – снижение риска развития ингибиторной формы гемофилии А и оптимизация профилактики кровотечений у детей с тяжёлой формой заболевания на основе учёта генетических факторов риска и индивидуальных фармакокинетических особенностей.

Содержащиеся в работе результаты обладают несомненной новизной, теоретической значимостью и высокой практической ценностью, внедрены в клиническую практику профильного научного центра, полноценно апробированы и представлены в достаточном количестве публикаций.

Считаю, что диссертация Дмитриева Е.В. по актуальности темы, степени обоснованности полученных результатов, уровню научной новизны и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в Республике Беларусь, а её

автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 -- гематология и переливание крови.

Согласен на размещение отзыва в открытом доступе.

д.м.н., доцент _____ / П.А. Жарков/

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
117198, г. Москва,
ул. Саморы Машела, д. 1, ГСП-7

не позднее 2-х недель до защиты
адрес получателя

Совет по защите диссертаций
Д 03.1101
220080, г. Минск,
Долгиновский тракт, 160
Республиканский научно-практический центр
Трансфизиологии и медицинских биотехнологий

*Поздравляю д.м.н. доц. П.А. Жаркова
защитой!*

*Уч. секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России*

д.м.н. доц _____ Билимов Д.С.

