

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дмитриева Евгения Вячеславовича  
«Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы  
гемофилии А у детей», представленной в диссертационный совет Д 03.11.01  
при государственном учреждении «Республиканский научно-практический  
центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

**Актуальность работы.** Современные возможности лечения пациентов с гемофилией А достаточно широки. В течение последнего десятилетия в мировую практику внедрены революционные альтернативные варианты коррекции гемостаза, отличные от прямого замещения дефицитного фактора свертывания крови VIII (FVIII) – миметики FVIIIa (эмицизумаб), ребалансирующие препараты (фитусиран, концизумаб, марстацимаб). Однако, все эти инновационные препараты показаны только для проведения профилактического лечения, а в случае развития кровотечений или при проведении инвазивных вмешательств единственной опцией терапии для пациентов с гемофилией А остается введение концентратов FVIII.

Известно, что одним из наиболее серьезных осложнений при проведении заместительной факторной терапии является развитие антител – ингибиторов FVIII, нейтрализующих действие препарата и делаая стандартное лечение неэффективным. Наибольший риск развития ингибиторов наблюдается именно у ранее не леченных или минимально леченных маленьких пациентов, особенно с тяжелой формой гемофилии А, достигая кумулятивной частоты до 31% и более.

При появлении ингибиторов контроль над кровотечениями значительно усложняется. Отсутствие эффективного контроля кровотечений в детском возрасте приводит к частым и тяжелым кровоизлияниям в суставы и мышцы, что может вызвать необратимые поражения опорно-двигательного аппарата,

инвалидность и даже угрожать жизни. Несвоевременная диагностика появления ингибиторов становится особенно актуальной в настоящее время в связи с внедрением универсальных лекарственных препаратов нефакторной терапии, маскирующих наличие антител, но приводящих к потенциально неуправляемому жизнеугрожающему кровотечению в случае проведения дополнительной терапии по требованию.

Таким образом, проблема ингибиторной формы гемофилии А у детей остается одной из центральных и наименее решенных в современной детской гематологии. Актуальность исследования определяется необходимостью поиска мероприятий по снижению риска образования ингибиторов для улучшения качества жизни и прогноза заболевания у детей.

**Научная новизна.** Автором впервые проведена комплексная оценка факторов риска развития ингибиторов FVIII у ранее нелеченных и минимально леченных пациентов с гемофилией А. Определена ведущая роль генетических вариантов в гене *F8*. Продемонстрированы достоверные различия в частоте возникновения антител режима терапии по требованию и профилактической терапии с регулярным введением концентрата FVIII. На основании полученных данных предложен авторский метод профилактики развития ингибиторов FVIII у ранее нелеченных и минимально леченных пациентов с гемофилией А.

С целью повышения эффективности проводимой терапии автором разработан и внедрен алгоритм индивидуального расчета величины профилактической дозы и кратности введения концентрата фактора свертывания крови, позволяющий поддерживать достаточную для предотвращения спонтанных кровотечений коагуляционную активность FVIII.

**Практическая значимость.** Диссертационная работа Дмитриева Е.В. является клиническим исследованием с реализацией в ценный прикладной продукт в виде разработки электронного калькулятора «Antihemocalculator» для персонифицированного расчета доз и кратности введения концентратов FVIII. Данная компьютерная программа на основе результатов индивидуального фармакокинетического теста может быть использована для эффективной

профилактики развития кровотечений у пациентов с тяжелой формой заболевания. Предложенный автором метод профилактики развития ингибитора в течении первых 50 дней введения концентратов FVIII позволит не только минимизировать риск возникновения данного грозного осложнения, но и потенциально снизить затраты на лечение пациентов.

Выполнение молекулярно-генетического тестирования при верификации диагноза может служить мощным прогностическим фактором для определения группы риска пациента и выбора тактики его лечения с целью максимального снижения риска развития ингибиторов FVIII.

**Содержание работы** соответствует заявленной теме. Автореферат диссертации написан и оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Республики Беларусь, соответствует диссертационной работе и содержанию публикаций автора по теме диссертации. Выводы, представленные автором, обоснованы и следуют из результатов проведенных исследований. Объем клинических наблюдений достаточен, использованы современные информативные методы исследований и статистического анализа.

Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет, за исключением нескольких формулировок: 1) использование выражения «патологические ингибиторы» некорректно, достаточно употребления общепринятого определения - ингибиторы FVIII; 2) целесообразна расшифровка используемых в автореферате аббревиатур при первом их упоминании, например, КФСЖ.

Диссертация построена по стандартному плану. Результаты, изложенные в данной работе, были многократно представлены автором на научных симпозиумах различного уровня. По теме опубликовано 14 печатных работ, в том числе 8 (из них 6 зарубежных) – статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Дмитриева Евгения Вячеславовича «Факторы риска и медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у детей», является законченным и самостоятельным квалификационным исследованием. Работа соответствует требованиям пункта 19 действующего «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Дмитриев Е.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Зозуля Надежда Ивановна



125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4  
+74956122912  
zozulya.n@blood.ru

« 10 » \_\_декабря\_\_ 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук Зозули Надежды Ивановны заверяю,  
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук  
Джулакян Унаи Левонович

