

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ имени ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № ____

решение диссертационного совета от «24» марта 2023 года № 5

О присуждении Дьяконовой Юлии Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.1.21. Педиатрия.

Диссертация на тему «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014» по специальностям : 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.1.21. Педиатрия принята к защите 19 января 2023 года, протокол № 1 диссертационным советом 21.1.025.01, созданным на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ГСП-7, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017 года № 508/нк (приказ от 24.09. 2021 года №974/нк, 07.12.2022 № 1700/нк об изменении состава).

Соискатель Дьяконова Юлия Юрьевна, 1980 года рождения, в 2003 году с отличием окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «педиатрия». С 2003 по 2005 год проходил обучение в ординатуре по специальности 3.1.21 «Педиатрия» на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский

Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации В период подготовки работы и в настоящее время Дьяконова Ю.Ю. работает младшим научным сотрудником в отделе исследования лимфом и врачом-гематологом в отделении онкогематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Мякова Наталья Валериевна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением онкогематологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Карачунский Александр Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Рукавицын Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник Гематологического Центра федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный гематолог МО РФ.

Семенова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии, декан педиатрического факультета Научного исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой федерального государственного образовательного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах оппонентов указано, что диссертационная работа Дьяконовой Юлии Юрьевны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования - повысить эффективность терапии детей с рецидивами ОЛЛ за счет внедрения протокола ALLREZ-MB 2014. Автором диссертации для выполнения поставленных задач был разработан новый протокол лечения ALLREZ-MB 2014, проведен последовательный анализ эффективности терапии по протоколу ALLREZ-MB 2014 в соответствии с группами риска. Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Рукавицын О.А. и доктор медицинских наук, профессор Семенова Е.В. являются ведущими специалистами в области детской онкологии, и известны своими работами по тематике диагностики и лечения онкологических заболеваний детского возраста. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанным кандидатом медицинских наук, врачом-гематологом отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. Академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Мачневой Еленой Борисовной, кандидатом медицинских наук, заместителем директора по научной и

образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. Академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Киргизовым Кириллом Игоревичем, и утвержденным доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации Стилиди Иваном Сократовичем, – указала, что диссертационная работа Дьяконовой Юлии Юрьевны является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу оптимизации терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем создания нового протокола ALLREZ-MB 2014, в котором используются новые современные подходы к терапии. Отмечено, что в целом диссертационная работа Дьяконовой Юлии Юрьевны заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по сути диссертации нет. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации известно своими исследованиями и публикациями в области научно-практических работ, посвященных вопросам онкологии и гематологии, близкими по теме диссертации, и способно справедливо оценить научную новизну и практическую значимость результатов, полученных в диссертационном исследовании.

Наряду с общей высокой оценкой работы возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Включались ли в исследование пациенты с младенческим ОЛЛ? Если да, то проводился ли анализ эффективности данного протокола для пациентов с младенческим лейкозом отдельно или в общей группе?

2. Проводили ли Вы сравнение выживаемости и частоты повторных рецидивов у пациентов S2 группы, которым была показана ТГСК (согласно данному протоколу), но не проведена (отказ или не успели), с пациентами этой же группы S2, которые получили алло-ТГСК?

Представленная работа на соискание учёной степени кандидата медицинских наук работа по актуальности, научной и практической значимости, объёму проведенных исследований, объёму публикаций исследований в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора соответствует критериям п. 9, п. 10, п. 11, п. 13, п. 14, раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакциях Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 26.05.2020 г. №751, от 11.09.21 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Дьяконова Юлия Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови, 3.1.21 Педиатрия.

Соискатель имеет 15 публикаций, 5 печатных работ по теме диссертации, 4 из которых в журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации:

1. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2014 / Ю.Ю. Дьяконова, О.И. Быданов , Н.В. Мякова, Ю.Г. Абугова, О.В. Алейникова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, No3 – С. 7–14. Вклад автора 90%.

2. Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016 / Ю.Ю Дьяконова, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, Л.Н. Шелихова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18, No 1. – С. 12–21. Вклад автора 85%.

3. Роль неларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии: обзор литературы и результаты собственных исследований / Ю.Ю. Дьяконова, О.И. Быданов, А.М. Попов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – No 7. – С. 38-50. Вклад автора 80%.

4. Применение блинатумомаба у детей с рецидивными и рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза у детей / Н.В. Мякова, А.А. Масчан, Ю.Ю. Дьяконова, Ю. Г. Абугова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, No 4. – С. 7–12. Вклад автора 65%.

5. Immunophenotypic changes of leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, who have been treated with Blinatumomab / E. Mikhailova, E. Gluhanyk, O. Ilarionova, Y. Diakonova [et al.] // Haematologica. – 2021 Jul. – Vol. 106, N. 7. – P. 2009- 12.

Вклад автора 60%.

Публикации посвящены решению вопроса улучшения результатов терапии пациентов детского возраста с рецидивами ОЛЛ, оценке результатов терапии пациентов с рецидивами ОЛЛ, получивших лечение по новому противорецидивному протоколу, в зависимости от определенных для каждого пациента групп риска, оценке влияния вида аллогенной ТГСК на выживаемость у данных пациентов и разработке новых подходов к лечению рецидивов ОЛЛ у детей.

Во всех вышеуказанных работах определяется высокая степень личного участия автора: работа с базой данных пациентов, изучение и анализ литературных данных, анализ данных, формулировка выводов и рекомендаций. Общий объем публикаций содержит 80% авторского вклада.

Результаты работы и ее основные положения доложены: на Мультицентральной встрече по исследованию Острого лимфобластного лейкоза у детей «Москва-Берлин» (Москва, 2017), на Второй Международной конференции «Острые лейкозы группы высокого риска у детей. Диагностика и лечение» (Екатеринбург, 2018), съезде «Национального общества детских гематологов» (Сочи, НОДГО 2019), в качестве постерного доклада на 11-м симпозиуме по Детской лейкемии (Хельсинки, Финляндия, CLLS-2018), на Мультицентральной встрече по исследованию Острого лимфобластного лейкоза у детей «Москва-Берлин» (Москва, 2020).

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от:

1. Главного внештатного гематолога Департамента здравоохранения Москвы, кандидата медицинских наук, врач – гематолога, заведующего отделением гематологии и онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская больница Департамента здравоохранения города Москвы» Кондратчика Константина Леонидовича .
2. Кандидата медицинских наук, врача –гематолога отделения гематологии и онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы « Морозовская детская городская больница Департамента здравоохранения города Москвы» - Фукс Ольги Юрьевны.
3. Доктора медицинских наук, заведующей отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Белогуровой Маргариты Борисовны.

Отзывы на автореферат содержат оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Критических замечаний в отзывах, поступивших на автореферат диссертации «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014» , не содержится.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **обоснована** необходимость создания мультицентрового исследования по лечению рецидивов ОЛЛ у детей, а также разработка нового противорецидивного протокола с включением

инновационных подходов и лекарств, усовершенствование принципов стратификации пациентов по группам риска и выделения дополнительной группы S5 с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания.

Впервые в нашей стране **предложен** единый подход к терапии детей с рецидивами ОЛЛ (разработан протокол лечения ALLREZ-MB 2014, который осуществлен в проспективном мультицентровом исследовании.

Впервые для улучшения результатов терапии **разработаны** инновационные режимы с включением в комбинации с другими химиопрепаратами бортезомиба, клофарабина, неларабина (для T-иммуновариантов ОЛЛ), а также таких препаратов как винорельбин, идарубицин, флударабин и **изучена** их эффективность.

В данном исследовании **выявлена** неблагоприятная группа риска S5 для пациентов с В-иммуновариантом ОЛЛ и **определены** критерии ее выделения: В-иммунофенотип, суперранними сроки возникновения рецидива, рефрактерность к стандартной химиотерапии. Для терапии данной группы риска было **предусмотрено** применение инновационных блоков с клофарабином или флударабином в первой линии.

Впервые в данном исследовании для снижения уровня минимальной остаточной болезни перед ТГСК для больных с рецидивами В-ОЛЛ **использован** таргетный препарат – биспецифическое анти CD19+ антитело – блинатумомаб и **изучена** его эффективность. Результаты данного исследования **внедрены** в лечебную работу отделений ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и межрегиональных и региональных центров, и отделений гематологии/онкологии России, а также в РНПЦ ДОГИ Республики Беларусь. **Практическая значимость** данного исследования **подтверждается** тем, что **создана** научно-клиническая группа и проведено проспективное мультицентровое исследование по изучению рецидивов ОЛЛ у детей с использованием вновь созданного противорецидивного протокола, включающего инновационные препараты и

подходы как к терапии, так и к ТГСК. **Проанализирована** структура рецидивов, БСВ в зависимости от групп риска.

Проведенное исследование позволило **организовать мультицентровую группу**, участие в которой дает возможность различным клиникам страны проводить получать консультации и рекомендации по терапии больных с рецидивами ОЛЛ, проводить референсную диагностику, мониторинг МОБ и делает более доступной ТГСК для тех пациентов, которым она необходима. Данный протокол был принят к использованию в большинстве онкогематологических клиник РФ. **Полученные результаты исследования легли** в основу дальнейшего усовершенствования противорецидивной терапии, особенно для больных, включенных в группы высокого риска.

Научная методология исследования основывалась на системном подходе к проблеме и комплексной оценке эффективности терапии с использованием протокола ALLREZ-MB 2014. В работе использовались клинические, статистические и общенаучные методы исследования (наблюдение, измерение, анализ, построение гипотезы). Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследования выполнены на высоком методологическом уровне, использованы современные методы статистического анализа данных. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом выборки (152 пациента), выводы работы и практические рекомендации научно обоснованы и вытекают из результатов исследования.

Личный вклад соискателя является определяющим и состоит в планировании исследования, разработке дизайна протокола исследования, разработке научной базы данных, набора клинического материала, непосредственном участии в обследовании и ведении большинства пациентов, включенных в данное исследование; самостоятельном проведении анализа данных, подготовке публикаций и докладов по теме диссертации.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было.

Соискатель Дьяконова Юлия Юрьевна аргументированно ответила на все вопросы, задаваемые ей в ходе заседания. В результате дискуссии не возникло сомнений в высокой актуальности и значимости исследования.

Диссертация Дьяконовой Юлии Юрьевны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от «24» марта 2023 г., за решение важной научной задачи- оптимизации и улучшения результатов терапии пациентов детского возраста с рецидивами ОЛЛ, имеющей значение для последующего развития детской онкогематологии, диссертационный совет принял решение присудить Дьяконовой Юлии Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, 4 доктора наук по специальности 3.1.21 Педиатрия, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за -19, против-0, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания-

Заместитель Председателя диссертационного совета,

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Алексей Александрович Масчан

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

«24» марта 2023 г.