

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «03» октября 2024 г., № 21

О присуждении Махачевой Фатиме Алимпашаевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Диагностика и лечение рецидивов и рефрактерных форм отдельных вариантов острого миелоидного лейкоза у детей» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 13 июня 2024 года (протокол заседания №13) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Махачева Фатима Алимпашаевна, «02» декабря 1987 года рождения.

В 2012 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2017 году соискатель окончила аспирантуру на базе отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работает в должности врача-онколога отделения онкологии и гематологии с применением химиотерапии для детей государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Детская республиканская клиническая больница имени Н.М. Кураева».

Диссертация выполнена в отделении детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология «05» декабря 2016 г., иностранный язык (английский) «16» мая 2014 г., история и философия науки (медицинские науки) «23» мая 2014 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 02/2023 выдана 17 января 2023 года ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Валиев Тимур Теймуразович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова, отделение детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1, заведующий отделением.

Официальные оппоненты:

Зубаровская Людмила Степановна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, отдел детской

онкологии, гематологии и трансплантологии, заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела;

Толстых Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», отделение гематологии и химиотерапии, врач-гематолог

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Троицкой Верой Витальевной, доктором медицинских наук, первым заместителем генерального директора, указала, что диссертационная работа Махачевой Ф.А. на тему: «Диагностика и лечение рецидивов и рефрактерных форм отдельных вариантов острого миелоидного лейкоза у детей» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная задача для развития клинической онкологии – представлены оптимальные терапевтические подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей. По своей актуальности, новизне и научно-практической ценности диссертация Махачевой Ф.А. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 2 августа 2016 года № 748, от 29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 года №1024, от 1 октября 2018 года № 1168, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 сентября 2022 года №1690, от 26 января 2023 года №101, от 26 октября 2023 года №1786, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020 года №751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата наук, а ее автор, Махачева Фатима Алимпашаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы.

В опубликованных работах отражены теоретические аспекты особенностей развития рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей, описаны достижения в мировой практике и самостоятельные результаты по диагностике заболевания и лечению по современным схемам терапии.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 1,0 печатный лист. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Махачева, Ф.А. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему / Ф.А. Махачева, Т.Т. Валиев // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, №1. – С. 10-27.

2. Махачева, Ф.А. Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей / Ф. А. Махачева, Т.Т. Валиев // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, №4. – С. 12-17.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва. Отзыв подписан Каплановым Камилем Данияловичем, доктором медицинских наук, заведующим гематологическим отделением №11. В отзыве указано, что автореферат диссертации отражает все этапы исследования и дает полное представление о

выполненной работе. На основании представленного автореферата можно заключить, что диссертационная работа Махачевой Ф.А. «Диагностика и лечение рецидивов и рефрактерных форм отдельных вариантов острого миелоидного лейкоза у детей» может считаться самостоятельным завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная задача для развития онкологии по оптимизации диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза у детей. Махачева Ф.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Также диссертационная работа Махачевой Ф.А. по своей актуальности, новизне и научно-практической ценности соответствует требованиям п. 9, п. 10, п. 11, п. 13 и п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (со всеми изменениями и дополнениями).

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва. Отзыв подписан Кондратчиком Константином Леонидовичем, кандидатом медицинских наук, заведующим отделением онкологии и гематологии. В отзыве указано, что анализ структуры, содержания и оформления автореферата позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Махачевой Ф.А. «Диагностика и лечение рецидивов и рефрактерных форм отдельных вариантов острого миелоидного лейкоза у детей» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важных задач диагностики и лечения детей с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза, что соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. №335, от 20 марта 2021г №426, от 11 сентября 2021г. №1539), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. По результатам проведенной работы Махачева Ф.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Зубаровская Людмила Степановна, доктор медицинских наук, профессор, и Толстых Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция и алгоритм последовательности диагностических процедур детей с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза;

предложены оптимальные и наиболее рациональные схемы терапии для достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза у детей;

доказана необходимость выполнения алло-ТГСК у пациентов для достижения длительной общей выживаемости;

введены в практику мониторинг минимальной остаточной болезни на основе индивидуального лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа, с целью более точной оценки полноты ремиссии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о клинических проявлениях рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей и различных подходах к диагностике больных данными заболеваниями в зависимости от локализации и времени возникновения рецидива;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** комплекс рентгенологических, молекулярно-биологических, иммунологических и биохимических методов исследования, для подтверждения и верификации диагноза;

изложены убедительные доказательства того, что если врачом соблюдаются предложенные алгоритмы обследования, то это помогает в более короткие сроки поставить правильный диагноз с получением образца опухолевой ткани для верификации диагноза и определить показания к лечению;

раскрыты преимущества и относительная безопасность использования флударабин и цитарабин содержащих схем терапии с целью индукции повторной ремиссии;

изучены изменения иммунофенотипа злокачественных клеток при рецидиве острого миелоидного лейкоза у детей в сравнении с первичным заболеванием. Отражено, что изменение иммунологического портрета лейкоэмических бластов происходит в более 80% случаев, из них примерно у 70% больных отмечается снижение экспрессии антигена CD19 при сохранении экспрессии антигенов CD13, CD117, HLA-DR и CD64. Полученные данные позволяют разрабатывать иммунологические панели для оценки минимальной остаточной болезни при остром миелоидном лейкозе у детей и более точно оценивать полноту ремиссии;

проведена модернизация существующих подходов в терапии рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей, обеспечившая получение результатов по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены практические рекомендации с оптимальной стратегией лечения детей с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза, заключающейся в выборе для индукции повторной ремиссии схемы FLA + FLA или HAM + FLA с обязательным включением эпигенетических препаратов. После достижения ремиссии - проведение алло-ТГСК. Результаты, полученные при проведении исследования, внедрены в практическую деятельность НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

определены перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике больных с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза, заключающегося в цитогенетическом и иммунологическом исследовании бластных клеток с обязательным сопоставлением полученных данных с исходными характеристиками ротиворецидивных схем терапии;

использованы высокотехнологичные возможности для лечения больных с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза. Были изучены данные комплексного обследования и лечения 54 пациентов получавших лечение по поводу рецидива или рефрактерной формы острого миелоидного лейкоза в НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1997 по 2021 года;

установлено, что предложенные алгоритм (схема FLA+FLA или HAM+FLA с включением эпигенетических агентов и последующей алло-ТГСК) лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза

имеет преимущества перед бессистемным назначением различных видов терапии без. Проведено сравнение результатов автора и данных литературы, полученных ранее по рассматриваемой тематике, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках (Sander, A., 2010; Niewerth, D.A. 2010; Abrahamsson, J. 2010; Gorman, M.F. 2010; Kaspers, G.J. 2013; Tavid, B. 2010);

использованы современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан исследуемых признаков, сравнительный анализ качественных признаков, в частности частоты информативных результатов пункций и их кратности с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера для малых выборок; для расчета 95% доверительного интервала – метод Уилсона; статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 21.0 for Windows.

Личный вклад соискателя состоит в: планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о 54 пациентах с рецидивами и рефрактерными формами острого миелоидного лейкоза у детей, в том числе, прошедших лечение в рамках проспективного и ретроспективного исследования в НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

Соискатель Махачева Фатима Алимпашаевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «03» октября 2024 года диссертационный совет принял решение за решение актуальной научной задачи – разработка и внедрение в практику алгоритмов и наиболее перспективных схем лечения рецидивов и

рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза, что позволяет улучшить показатели выживаемости при этом заболевании и имеет несомненное значение для развития детской онкологии, присудить Махачевой Ф.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Подвязников С.О.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Жага
Жагагидзе З.Г.

03 октября 2024 г.