

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 19 декабря 2024 г., № 28

О присуждении Хагажеевой Мадине Назировне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Персонализированный алгоритм диагностики и выбора тактики лечения анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 17 октября 2024 года (протокол заседания №22) 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 Хагажеева Мадина Назировна, 26 сентября 1992 года рождения.

В 2016 году соискатель окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году соискатель окончила аспирантуру на базе кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России).

Работает в должности врача-онколога отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, второе место выполнения диссертации - ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: История и философия науки - 25.11.2020 г., Иностранный язык (английский) - 02.12.2020 г., Онкология - 03.12.2020 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов №49 выдана 28 декабря 2022 г. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Научный руководитель - доктор медицинских наук Снеговой Антон Владимирович, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра онкологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский

областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра онкологии и торакальной хирургии, профессор кафедры;

Гладков Олег Александрович, доктор медицинских наук, медицинский центр ООО «ЭВИМЕД», директор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, в своем положительном отзыве, подписанным Владимировой Любовью Юрьевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделом лекарственного лечения опухолей, заведующим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, и утвержденным Китом Олегом Ивановичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, генеральным директором, указала, что диссертационная работа Хагажеевой Мадины Назировны на тему «Персонализированный алгоритм диагностики и выбора тактики лечения анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по оптимизации диагностики, лечения анемического синдрома у онкологических больных, имеющее важное значение для клинической онкологии. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа М.Н. Хагажеевой соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ №62 от 25 января 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

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

В опубликованных работах оценена возможность ранней диагностики анемии при раке молочной железы и колоректальном раке с использованием дополнительных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа. Проведена дифференциальная диагностика анемического синдрома, определена взаимосвязь между изменением уровня интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ), гепсидина-25, других маркеров обмена железа при функциональном или абсолютном дефиците железа. Изучена взаимосвязь между уровнем провоспалительных медиаторов, маркеров обмена железа и эффективностью противоанемической терапии. Проанализированы факторы риска тромбообразования у пациентов получающих противоанемическую терапию на фоне лекарственного противоопухолевого лечения.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 70%, объем научных изданий составляет 2,04 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Хагажеева, М. Н. Роль гепсидина-25 в развитии анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными заболеваниями / М. Н. Хагажеева, А. В. Снеговой, В. Н. Блиндарь, М. М. Добровольская, Д. А. Рябчиков, И. Б. Кононенко, А. М. Келеметов, А. М. Казаков, О. В. Пальчинская // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 29-34.

2. Блиндарь, В. Н. Роль интерлейкина-6 и гепсидина-25 в патогенезе анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями у онкологических больных раком молочной железы до неоадьювантной химиотерапии. / В. Н. Блиндарь, М. М. Добровольская, М. Н. Хагажеева, Г. Н. Зубрихина, Ю. А. Нестерова, Т. В. Давыдова, Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский, И. Б. Кононенко, А. В. Снеговой // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № 3. – С. 147-153.

3. Блиндарь, В. Н. Диагностика и лечение анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне неоадьювантной химиотерапии / В. Н. Блиндарь, М. Н. Хагажеева, Т. В. Давыдова, А. В. Снеговой, М. М. Добровольская, Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский, И. Б. Кононенко, З. З. Тоашева, А. М. Келеметов, Д. А. Рябчиков // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 42-52.

4. Блиндарь, В. Н. Особенности метаболизма железа у больных раком молочной железы до адьювантной химиотерапии / В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, Т. В. Давыдова, М. М. Добровольская, М. Н. Хагажеева, А. В. Снеговой, Д. А. Рябчиков, Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский, И. Б. Кононенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 33-41.

5. Блиндарь, В. Н. Оценка нарушений метаболизма железа и адекватности лечения анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне адьювантной химиотерапии / В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, Т. В. Давыдова, М. М. Добровольская, М. Н. Хагажеева, А. В. Снеговой, Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский, Д. А. Рябчиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 213-218.

6. Хагажеева, М. Н. Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака / М. Н. Хагажеева, А. В. Снеговой, В. Н. Блиндарь, А. М. Келеметов, Н. М. Старостин, З. З. Таашева, / Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 11. – С. 1-10.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Хохловой Светланой Викторовной доктором медицинских наук, заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии института онкогинекологии и маммологии. В отзыве указано, что согласно представленному автореферату, диссертационная работа Хагажеевой Мадины Назировны «Персонализированный алгоритм диагностики и выбора тактики лечения анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва. Отзыв подписан Соколовым Николаем Юрьевичем, кандидатом медицинских наук, заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии №15. В отзыве указано, что автореферат Хагажеевой Мадины Назировны

на тему: «Персонализированный алгоритм диагностики и выбора тактики лечения анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака» полностью отражает содержание и основные результаты диссертационной работы, которая полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, и Гладков Олег Александрович, доктор медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации и по изданию практических рекомендации по лечению анемии, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» 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:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм ранней и дифференциальной диагностики и лечения анемического синдрома у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком, изучена взаимосвязь провосполнительных маркеров и маркеров обмена железа и их динамика на фоне противоанемической терапии и в отсутствии противоанемической терапии;

предложены оптимальные и наиболее рациональные критерии выбора лабораторных методов диагностики и лечения анемического синдрома у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком;

доказано предложенные методы лабораторной диагностики и лечение анемического синдрома демонстрируют улучшение качества жизни пациентов, что позволяет достоверно сократить частоту редукции доз и удлинение интервалов между курсами ХТ достоверно ниже в группе пациентов, получивших антианемическую терапию и составляет порядка 11% и 15%, соответственно, против 49% и 37% в группе пациентов без терапии в отношении анемии;

введены в рутинную практику новые подходы лабораторной диагностики и лечения больных, получавших хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано по данным диссертационного исследования, что на фоне проведения противоанемической терапии отмечается нормализация уровней железа и РТФ, что коррелирует с повышением уровня гемоглобина ($r=0,574$, $p<0,001$ и $r=-0,465$, $p<0,001$, соответственно) и является критерием эффективности антианемической терапии;

изложены доказательства того, что изучение новых лабораторных показателей, таких как интерлейкин-6, гепсидин-25, растворимые рецепторы трансферрина, с-реактивного белка, позволяет правильно и своевременно выстроить тактику лечения анемического синдрома у пациентов, что является безопасным методом в отношении отдаленных результатов лечения;

раскрыто, что уровень С-реактивного белка выше 8,2 мг/л до химиотерапии является предиктором тромбозмобических осложнений и должен учитываться при оценке риска и коррекции профилактики тромбоза. Достоверно чаще переливание крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение, что позволило сохранить интервалы между курсами химиотерапии, повысить качество жизни пациентов и способность их скорейшей трудовой и социальной реабилитации. Показана информативность провоспалительных маркеров и маркеров обмена железа при дифференциальной диагностике анемического синдрома и безопасности проведения антианемической терапии у больных раком молочной железы и колоректальным раком;

изучены подходы ранней диагностики и лечения анемического синдрома у больных получающих хирургическое лечение и химиотерапию. У пациентов критериями эффективности противоанемической терапии при железодефицитной анемии являются: снижение эритропоэтина, растворимых рецепторов трансферрина, повышение ферритина, железа, гепсидина-25. При функциональном дефиците железа - повышение уровня эритропоэтина, железа, снижение интерлейкина-6, Гепсидина25, С-реактивного белка. Уровень этих показателей коррелирует с повышением концентрации гемоглобина;

проведена модернизация существующих методов дифференциальной диагностики анемического синдрома: необходимо использовать параметры маркеров при железодефицитной анемии - ферритин ниже 21,3 нг/мл, железо ниже 5,3 мкмоль/л и С-реактивный белок ниже 1,2 мг/л, повышение эритропоэтина выше 37,2 мЕ/мл. При функциональном дефиците железа -

снижение показателей растворимых рецепторов трансферрина менее 1,15 мкг/мл, повышение гепсидина-25 более 22,75 нг/мл, интерлейкина-6 - 13,85 пг/мл, С-реактивного белка - 16,35 мг/л.

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

разработаны и внедрены в ежедневную клиническую практику отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии), отделение противоопухолевой лекарственной терапии №1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России новые методы диагностики анемического синдрома с использованием оценки воспалительных маркеров и маркеров обмена железа, доказано влияние лечения анемического синдрома у больных раком молочной железы и колоректальным раком, достоверно чаще переливание крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение (ОР=9,4; 95% ДИ 1,142-77,46; $p=0,037$);

определены перспективы практического использования результатов исследования показателей таких, как интерлейкин-6, С-реактивный белок, растворимые рецепторы трансферрина, гепсидин-25, для лечения анемического синдрома у больных раком молочной железы и колоректальным раком;

создан и представлен алгоритм лечения анемического синдрома у больных раком молочной железы и колоректальным раком с учетом различных клинических и лабораторных характеристик.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам;

теория построена на данных о том, что изучение воспалительных маркеров и маркеров обмена железа позволяет прогнозировать и дифференцировать вариант анемического синдрома, вследствие чего персонализировано проводить

противоанемическую терапию у больных эффективным и безопасным методом лечения с точки зрения онкологических результатов;

идея базируется на детальном анализе результатов наиболее значимых зарубежных клинических исследований и собственных результатах лечения больных с анемическим синдромом. По современным данным известно, что в течение последних лет подходы к диагностике и лечению анемического синдрома совершенствуются и единого стандарта для лечения данной когорты пациентов не существует. Проведение противоанемической терапии представляется перспективным с точки зрения показателей отдаленных результатов лечения, сопоставимых с общепринятыми методами повышения приверженности к лечению, и невысокой частотой стойких побочных эффектов лечения, достоверно чаще переливание крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение;

использованы данные мирового опыта лечения анемического синдрома: в работе Nieken J. с соавт. с участием 98 онкологических пациентов, 96% из которых получали препараты, стимулирующие эритропоэз и препараты железа, а остальные 4% - монотерапию железом, 8 больным потребовалось переливание крови. По данным Кокрейновского мета-анализа Pescatori M с соавт., в который были включены данные 12 127 пациентов из 36 исследований, обнаружено значимое увеличение риска рецидива у больных колоректальным раком, которым проводились гемотрансфузии (ОР 1,42; 95%ДИ 1,20-1,67). Таким образом, впервые на российской популяции, показано, что в группе пациентов, получавших гемотрансфузии, частота рецидивов была достоверно выше, чем в группе пациентов без переливания крови. На основании этих данных можно заключить, что гемотрансфузии не рекомендованы больным, которые будут подвергаться радикальному лечению. Для снижения риска гемотрансфузий необходимо использовать дифференцированный подход в антианемической терапии;

установлено, что предложенная тактика современной лабораторной диагностики анемического синдрома у больных раком молочной железы и колоректальным раком имеет преимущество в виде возможности прогнозирования латентного дефицита железа и функционального дефицита железа;

использованы современные методики обработки информации. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS Statistic 25. Различия считались достоверными при уровне ошибки первого рода $\leq 0,05$. Количественные критерии сравнивали с использованием Хи-квадрат теста. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера. Для сравнения показателей выживаемости использовался log-rank test. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Для получения информации о клиническом течении заболевания и данные лабораторной оценки проведена обработка амбулаторных карт, историй болезни, а также электронная информационная база данных из 1-го онкологического центра России.

Личный вклад соискателя состоит в планировании и организации всех этапов исследования, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме лечения больных анемическим синдромом; разработке дизайна исследования и всех этапов работы; публикации результатов исследования. Совокупность сформулированных в диссертации научных положений вносит весомый вклад в развитие направления разработки оптимальной тактики лечения больных с анемическим синдромом. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикаций по выполненной работе на основании набранного материала.

Соискатель Хагажеева Мадина Назировна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 19 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи – за решение актуальной научной задачи –

разработку оптимальной тактики диагностики, включающей применение современных маркеров, таких как гепсидин-25, интерлейкин-6, С-реактивный белок, растворимые рецепторы трансферрина в комбинации с маркерами обмена железа, и лечения анемического синдрома с использованием персонализированной противоанемической терапии, имеющей важное значение для развития клинической онкологии, присудить Хагажеевой Мадине Назировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 13 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, член-корреспондент РАН



Заридзе Д.Г.

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



Кагагидзе З.Г.

19 декабря 2024 г.