

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 «02» ноября 2023г., № 30

О присуждении Коркиной Юлии Сергеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 29 июня 2023 года (протокол заседания №18) 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 Коркина Юлия Сергеевна, «10» августа 1995 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

С 2021 года и по настоящее время соискатель обучается в аспирантуре на базе кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Официальные оппоненты:

Бойченко Эльмира Госмановна, доктор медицинских наук, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Детская городская больница №1), онкологическое отделение №6, заведующий;

Алешина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Зубаровской Людмилой Степановной, доктором медицинских наук, профессором, клиника научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заместитель директора по трансплантации, указала, что диссертационная работа Коркиной Юлии Сергеевны «Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009» является законченным самостоятельным научным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований решена важная задача для развития детской онкологии – определена эффективность и токсичность лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009, в котором ключевая роль в оценке ответа на лечение отведена минимальной остаточной болезни. По своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Коркиной Ю.С. 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 Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Коркина Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ.

В опубликованных работах отражены результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по современным протоколам, представлены актуальные данные о биологии данного заболевания и о роли минимальной остаточной болезни, уделено внимание особенностям течения и терапии лейкозов у младенцев, а также приведена последняя информация о препаратах L-аспарагиназы, которые являются наиважнейшим компонентом любой схемы полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза.

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 2,2 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Коркина, Ю.С. Препараты аспарагиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 4. – № 8. – С. 81-89. (Журнал перечня ВАК).

2. Коркина, Ю.С. Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев, С.Р. Варфоломеева // Онкогематология. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С. 23-29.

3. Коркина, Ю.С. Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002 / Т.Т. Валиев, М.А. Шервашидзе, И.В. Осипова, Н.А. Попова, Н.С. Осмульская, Г.А. Алескерова, С.Л. Сабанцев, З.С. Гордеева, В.Ю. Смирнов, О.А. Побережная, С.Н. Юлдашева, И.А. Бабич, В.Т. Гусейнов, С.Н. Джалилова, Ю.С. Коркина, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 8. – № 3. – С. 32-41. (Журнал перечня ВАК).

4. Коркина, Ю.С. Острый лейкоз из ранних Т-клеток-предшественников: вопросы диагностики, лечения, описание собственного клинического наблюдения / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 4. – С. 107-113. (Журнал перечня ВАК).

5. Korkina, Yu. S. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Russian Experience with the ALL-IC BFM 2002 Protocol / T. Valiev, Yu. Korkina, M. Shervashidze, K. Kirgizov, S. Varfolomeeva // Journal of Clinical Pediatrics and Child Care Research. – 2022. – Vol. 1. – № 1. – P. 99-109.

6. Коркина, Ю.С. Токсические эффекты программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Медицинский оппонент. – 2023. – Т. 21. – № 1. – С. 29-32. (Журнал перечня ВАК).

7. Коркина, Ю.С. Роль минимальной остаточной болезни в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Современная онкология. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 73-77. (Журнал перечня ВАК).

На диссертацию и автореферат поступил отзыв из:

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва. Отзыв подписан Барях Еленой Александровной, доктором медицинских наук, заведующим отделением гематологии и химиотерапии. В отзыве указано, что диссертационная работа Коркиной Ю.С. является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача детской онкологии – повышение эффективности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, так как ее диссертационная работа полностью соответствует п. 9, п. 10, п. 11, п. 13 и п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года

№842 (с изменениями и дополнениями постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024, от 01 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539);

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 диссертация Коркиной Ю.С. является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для детской онкологии. 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 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Бойченко Эльмира Госмановна, доктор медицинских наук, и Алешина Ольга Александровна, 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 образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.

Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как университет, в состав которого входит институт, широко известный своими достижениями в области клинической детской 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:

разработаны и внедрены в детскую онкологию новые подходы диагностики и лечения острого лимфобластного лейкоза у детей;

предложено внедрение оценки минимальной остаточной болезни для определения ответа на лечение и прогноза исхода заболевания;

доказана высокая эффективность химиолучевой терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 за счет риск-адаптированного подхода, основанного на оценке минимальной остаточной болезни;

введены значимые для определения тактики лечения острого лимфобластного лейкоза у детей клинические и иммунологические факторы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что уровень минимальной остаточной болезни на 15 день фазы индукции ремиссии является ведущим фактором стратификации пациентов, так как отражает достижение иммунологической ремиссии, не коррелирующей с морфологическим ответом по костному мозгу. Помимо это, доказано, что уровень минимальной остаточной болезни на 33 день фазы индукции ремиссии является прогностическим фактором исхода заболевания. Совокупность данных результатов с полученными показателями выживаемости пациентов доказывает высокую эффективность протокола ALL IC-BFM 2009;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** комплекс существующих базовых методов исследования (клинический,

инструментальный, морфологический, цитохимический, иммунофенотипический, генетический), в том числе современная статистическая обработка данных, соответствующая поставленным целям и задачам;

изложены доказательства необходимости определения уровня минимальной остаточной болезни для стратификации пациентов по группам риска и определения прогноза исхода острого лимфобластного лейкоза у детей. Также изложены аргументы в пользу высокой эффективности протокола ALL IC-BFM 2009 и приемлемой его токсичности;

раскрыта важность роли клинических, морфологических, иммунологических и генетических факторов в выборе необходимого стратификационного лечения. Определена роль сопроводительной терапии протокола ALL IC-BFM 2009 в управлении токсичностью полхимиотерапии;

изучены биологические и молекулярные параметры острого лимфобластного лейкоза у детей; эффективность лечения пациентов детского возраста в зависимости от иммунологического подварианта, группы риска развития рецидива, ответа на терапию на 8, 15 и 33 дни фазы индукции ремиссии;

проведена модернизация существующих подходов в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей, с учетом более точной диагностики ответа на противоопухолевую терапию на основании как клинических, так и молекулярно-биологических факторов, а также в понимании профиля токсичности риск-адаптированного протокола ALL IC-BFM 2009.

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

разработаны практические рекомендации по лечению острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2009 и **внедрены** в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Результаты исследования используются в педагогическом процессе кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России;

определены перспективы применения оценки минимальной остаточной болезни для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в Российской Федерации;

создана модель эффективного применения знаний о влиянии уровня минимальной остаточной болезни на прогноз исхода острого лимфобластного лейкоза, а также об эффективности и токсичности полихимиотерапии протокола ALL IC-BFM 2009.

представлены научно-обоснованные практические рекомендации по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на большом клиническом материале и длительном времени наблюдения: 136 детей с впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом, наблюдаемые более 10 лет;

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах об остром лимфобластном лейкозе у детей, что согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в диагностике и лечении острого лимфобластного лейкоза у детей;

использованы современные данные отечественной и зарубежной литературы, согласно которым использование уровня минимальной остаточной болезни в стратификации пациентов, а также в прогнозировании исхода заболевания, позволяет улучшить результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей;

установлено, что новые подходы с использованием молекулярно-биологических и клинических факторов позволяют правильно планировать и проводить оптимально подобранное лечение детей с острым лимфобластным лейкозом;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Статистический анализ материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistic 20. Результаты подверглись оценке достоверности по методу log-rank (значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым), параметрические данные по критерию Стьюдента, непараметрические сравнивались путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. При сравнении групп с ожидаемыми показателями менее 10 использовалось вычисление точного критерия Фишера. Построение кривых выживаемости было осуществлено по методике Каплана-Мейера.

Личный вклад соискателя состоит в: разработке дизайна исследования, организации и проведения всех этапов исследовательского процесса; поиске и анализе современной отечественной и зарубежной литературы; сборе материала, непосредственном участии в получении исходных данных из медицинской документации; интерпретации полученных результатов, в том числе их статистической обработке и проведении сравнительного анализа; написании всего текста рукописи диссертации и автореферата. Личное участие в апробации результатов исследования, выполненных автором. Также автор принимал активное участие в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом, наблюдаемых в рамках исследования с 2019 года. Совокупность сформулированных в диссертации научных положений вносит весомый вклад и дает ответы на многие важные практические вопросы современного лечения острого лимфобластного лейкоза у детей.

Соискатель Коркина Юлия Сергеевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «02» ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за новое решение важной научной задачи - определение протокола ALL IC-BFM 2009 как высокоэффективной схемы лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, ключевая роль в которой отведена минимальной остаточной болезни как

ведущему стратифицирующему и прогностическому фактору, имеющей значение для развития детской онкологии, присудить Коркиной Ю.С. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 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 - 18, 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
02 ноября 2023 г.



Кадагидзе З.Г.