

Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Казанцевым И.В. на тему: «Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении детей с нейробластомой» по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия». Решением диссертационного совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09 декабря 2021г., протокол № 146. **Казанцеву И.В.** присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия». Присутствовали 22 членов диссертационного совета, из них по специальности 3.1.28 «гематология и переливание крови»-8; по специальности 3.1.6 «онкология, лучевая терапия»-3.

	Ф.И.О.		Специальность
1	Трофимов Василий Иванович (председатель)	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.18 медицинские науки
2	Марченко Валерий Николаевич (ученый секретарь)	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.18 медицинские науки
3	Байков Вадим Валентинович	Доктор медицинских наук, доцент	3.1.28 медицинские науки
4	Бессмельцев Станислав Семенович	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.28 медицинские науки
5	Есаян Ашот Мовсесович	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.32 медицинские науки
6	Зарайский Михаил Игоревич	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.28 медицинские науки
7	Зубаровская Людмила Степановна	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.28 медицинские науки
8	Климко Николай Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.28 медицинские науки
9	Кулагин Александр Дмитриевич	Доктор медицинских наук, доцент	3.1.28 медицинские науки
10	Кучер Анатолий Григорьевич	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.32 медицинские науки
11	Лукичев Борис Георгиевич	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.32 медицинские науки
12	Мамаев Николай Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.28 медицинские науки
13	Минеев Валерий Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.18 медицинские науки
14	Моисеев Сергей Иванович	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.28 медицинские науки
15	Румянцев Александр Шаликович	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.32 медицинские науки

16	Шапорова Наталья Леонидовна	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.18 медицинские науки
17	Щукина Оксана Борисовна	Доктор медицинских наук, доцент	3.1.18 медицинские науки
18	Шишкин Александр Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.32 медицинские науки
19	Эмануэль Владимир Леонидович	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.18 медицинские науки
20	Гафтон Георгий Иванович	Доктор медицинских наук, профессор	3.1.6 медицинские науки
21	Кулева Светлана Александровна	Доктор медицинских наук, доцент	3.1.6 медицинские науки
22	Михнин Александр Евгеньевич	Доктор медицинских наук	3.1.6 медицинские науки

Результаты голосования ЗА-22, ПРОТИВ-0, недействительных бюллетеней - 0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.050.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 09 декабря 2021 протокол № 146

О присуждении Казанцеву Илье Викторовичу, гражданину РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация: «Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении детей с нейробластомой» по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия» принята к защите «23» сентября 2021 года протокол № 139 диссертационным советом 21.2.050.01, на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России; 197022, ул. Льва Толстого, дом 6-8, Санкт-Петербург; Приказ о создании диссертационного совета № 401-НК от 12.08.2013 года с частичными изменениями, согласно Приказа №630-НК от 23.06.2015 года, с частичными изменениями согласно Приказа № 487/нк от 26.05.2021года.

Соискатель Казанцев Илья Викторович, 1982 года рождения; в 2005 году окончил Санкт-Петербургскую государственную педиатрическую академию. С 2005 по 2007 год обучался в клинической ординатуре по специальности педиатрия в ФГУ «ФНКЦ ДГОИ» Росздрава на базе Российской Детской Клинической Больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В 2008 году прошел профессиональную переподготовку в ГОУ ДПО РМАПО на базе НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, получил специальность детского онколога. Работает в должности врача-детского онколога в отделении трансплантации костного мозга для детей №2 в Научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.

Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. С 2013 года по настоящее время занимает должность ассистента кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В.Афанасьева.

В 2019 году был прикреплен для выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программы аспирантуры в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии им. проф. Б.В.Афанасьева ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России.

Научные руководители:

Семенова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пунанов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Белогурова Маргарита Борисовна – доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

Скоробогатова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заместителем генерального директора - директором Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Масчаном Михаилом Александровичем и утвержденном доктором медицинских наук, профессором, и.о. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член-корреспондентом РАН Масчаном Алексеем Александровичем, указала, что диссертационная работа Казанцева И.В. является законченной

научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важных научно-практических задач – оценка факторов, влияющих на эффективность лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска и разработка системного подхода к лечению пациентов с первично-резистентной формой или рецидивом НБ, которая потенциально позволяет излечить часть пациентов, ранее фактически получавших паллиативную терапию.

Диссертация Казанцева И.В полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2018 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе 4 статьи – в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Толкунова П.С., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Козлов А.В., Морозова Е.В., Амосов В.И., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Пушкарев А.А., Карташов В.А., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Длительная стабилизация заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивом нейробластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы. // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2018;5(1):68-72.(авторский вклад 50%,2л.) Описан клинический случай с длительным ответом у пациента с первично-резистентной нейробластомой на гапло-ТГСК с последующей иммуноадоптивной терапией.
2. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Куга П.С., Литвинов А.П., Лапекин С.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С. Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИДОГиТ им.Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова. // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2018;5(4):11-20. (авторский вклад 80%, 8л.). Произведена оценка эффективности применения ВДПХТ с ауто-ТГСК в проспективной когорте пациентов с НБ группы высокого риска и проанализирована значимость основных факторов неблагоприятного прогноза на исход заболевания.
3. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Звягинцева Д.А., Козлов А.В., Голенкова М.С., Бабенко Е.В., Куга П.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С. Афанасьев Б.В. Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом нейробластомы: опыт НИИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(2):129-140. (авторский вклад 80%, 9л.). Произведена сравнительная оценка эффективности режимов химиотерапии второй линии и комбинированной химио- и таргетной терапии. Описаны результаты применения ВДПХТ с гапло-ТГСК в качестве консолидации достигнутого ответа у пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом НБ.
4. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Звягинцева Д.А., Голенкова М.С., Богданова О.И., Швецов А.Н., Морозова Е.В., Николаев И.Ю., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С. Афанасьев Б.В. Особенности клинического течения и биологических характеристик нейробластомы у подростков и молодых взрослых. Описание серии клинических случаев и обзор литературы. // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). 2020;7(3):13-21. (авторский вклад 80%, 7 л.) В статье приводится био-

логическая характеристика и описываются особенности клинического течения, в том числе ответа на терапию в когорте подростков и взрослых пациентов с нейробластомой.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: от заведующей отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России к.м.н. Диникиной Ю.В, заместителя директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России к.м.н. Киргизова К.И., заведующей отделением онкогематологии СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», главного детского специалиста гематолога Комитета по здравоохранению г.Санкт-Петербурга д.м.н. профессора Бойченко Э.Г.; все дали положительные отзывы о диссертации, без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован научным вкладом в детскую онкологию, гематологию, в том числе в изучение эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и других методов лечения детей с нейробластомой.

Диссертационный совет отмечает наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем, оценённые на достоверность и новизну. Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной задачи – лечению детей с нейробластомой группы высокого риска. Несмотря на то, что доля пациентов с нейробластомой (НБ) не превышает 7-8%, около 10% смертей среди детей с онкологическими заболеваниями связаны с этим диагнозом и большинство этих смертей фиксируются у пациентов с резистентными формами и рецидивами заболевания. Единая тактика лечения при первичной резистентности и рецидиве отсутствует и, фактически, в большинстве случаев назначается лишь сдерживающая терапия. Таким образом, существует потребность как в эффективной стратификации пациентов группы высокого риска, так и в разработке эффективного метода лечения, позволяющего преодолеть химиорезистентность заболевания. В сложившейся ситуации отдельный интерес представляют методы, основанные на применении таргетной терапии и иммунотерапии, в том числе аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК).

Высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) эффективна у пациентов с НБ группы высокого риска и входит в текущий стандарт лечения. В рамках рассматриваемой работы продемонстрирована воспроизводимость метода в рамках крупного трансплантационного центра. Кроме того, разработаны эффективные критерии стратификации, позволяющие определить подгруппы детей с наименее благоприятным прогнозом. Дополнительно выполнена сравнительная характеристика эффективности схем химиотерапии второй линии и комбинированной химио- и таргетной терапии. Продемонстрирована эффективность гапло-ТГСК и посттрансплантационной терапии при достижении ответа на терапию второй и третьей линии.

Теоретическая значимость исследования обоснована полученными результатами, которые позволили сформулировать основные факторы неблагоприятного прогноза, влияющие на показатели выживаемости у реципиентов ВДПХТ с ауто-ТГСК. Это позволяет выделить группу пациентов с наименее благоприятным прогнозом. Кроме того, проведен сравнительный анализ эффективности химиотерапии и комбинированной химио- и таргетной терапии у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ. Дополнительно продемонстрирована возможность консолидации достигнутого ответа за счет эффекта «трансплантат-против-опухоли» после гапло-ТГСК, который потенциально можно усилить за счет применения посттрансплантационной иммунотерапии.

Значение полученных результатов исследования для практики состоит в разработке потенциально куративной тактики лечения отдельных подгрупп пациентов, которые ранее получали сдерживающую терапию. Основные результаты, полученные в процессе выполнения исследования, внедрены в научно-исследовательскую и клиническую деятельность НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», а также использованы в работе Республиканской детской клинической больницы Министерства Здравоохранения Республики Коми и онкогематологического отделения ГБУЗ «Самарской областной детской клинической больницы им. Н.Н. Ивановой».

Материалы диссертационной работы включены в учебные материалы и используются при проведении циклов последипломного образования на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа базируется на достаточном объеме проведенных исследований.

Идеи базируются на анализе практики, обобщении изученного опыта, анализе широкого спектра клинических и экспериментальных данных;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

применены современные методики сбора и обработки исходной информации, адекватный набор оцениваемых показателей, выбор методов статистического анализа соответствует современному уровню науки и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации, соблюдены принципы доказательной медицины.

Личный вклад соискателя состоит в ведении части больных, чьи данные включены в исследование, анализе литературных и полученных данных и их сопоставления, статистической обработке, подготовке публикаций по теме исследования. Личное участие автора в получении научных результатов подтверждено научными руководителями, заключением членов проблемной комиссии и диссертационного совета 21.2.050.01, ознакомившимися с первичной документацией проведенных исследований.

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на окружном семинаре по программе «Дальние регионы» для специалистов Северо-Западного Федерального Округа (Санкт-Петербург, 15 июня 2017г.), Первом сибирском онкогематологическом форуме (Иркутск, 29 июня 2017г.), XI Международном симпозиуме, посвященном памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых» (Санкт-Петербург, 16 сентября 2017г.), IX межрегиональном совещании НОДГО (Санкт-Петербург, 28 апреля 2018г.), VII съезде детских онкологов России (Москва, 26-27 октября 2018г.), X межрегиональном совещании НОДГО (Сочи, 26 апреля 2019г.), симпозиуме с международным участием «*Иммунотерапия* и таргетная терапия в онкологии» (Санкт-Петербург, 25 мая 2019г.), Международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 26 июня 2020г.), а также постерных докладов на конгрессах SIOP Asia 2016 (Москва, 25-28 мая 2016г.), SIOP 2018 (Киото, 16-19 ноября 2018г.), EBMT 2019 (Франкфурт-на-Майне, 24-27 марта 2019г.), SIOP Asia 2019 (Абу-Даби, 3-6 апреля 2019г.), XIII Международном симпозиуме, посвященном памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых» (Москва, 19-21 сентября 2019г.).

В ходе защиты диссертации критических замечаний не поступало.

Соискатель Казанцев И.В. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, приведя собственную аргументацию, с частью вопросов согласился.
На заседании 09 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Казанцеву И.В. ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия» за решение важной научно-практической задачи по изучению роли аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей с нейробластомой, имеющей важное значение для развития указанной отрасли медицины и практического здравоохранения.

При проверке текста диссертации и анализе опубликованных работ, в которых изложены основные научные результаты диссертации, недостоверных сведений не выявлено.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, и по своей актуальности, новизне и высокой практической значимости соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г., с изменениями от 28 августа 2017 г. № 1024, (в редакции от 01 октября 2018 г. № 1168, с изменениями от 26 мая 2020г.), а её автор Казанцев И.В. достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них по специальности 3.1.28 «гематология и переливание крови» 8 докторов наук, по специальности 3.1.6 «онкология, лучевая терапия» 3 доктора наук, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета; проголосовали: «ЗА» присуждения ученой степени – 22, «ПРОТИВ» присуждения ученой степени - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

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



Трофимов Василий Иванович

Марченко Валерий Николаевич

09 декабря 2021г.