

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кулезневой Юлии Валерьевны на диссертационную работу Ширяева Артема Анатольевича «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Ширяева Артема Анатольевича посвящена проблеме диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака (ХЦР).

Проблема лечения опухолевого поражения желчных протоков представляется весьма актуальной, поскольку при этой патологии нередкой является поздняя диагностика, что снижает вероятность успешного радикального лечения. В настоящее время во всем мире продолжается активная работа по совершенствованию диагностики ранней холангиокарциномы, способов снижения летальности, увеличения продолжительности и улучшению качества жизни пациентов. Радикальным методом лечения ХЦР является хирургическое вмешательство, но резектабельность при этом зачастую невысока, а риск операции чрезвычайно высок. Пятилетняя выживаемость больных остается очень низкой. Поэтому, безусловно, необходима дальнейшая разработка и совершенствование различных способов лечебной помощи этой тяжелой категории больных.

Первым симптомом ХЦР является механическая желтуха, которая требует срочного проведения декомпрессии билиарного тракта, которая выполняется либо ретроградно (эндоскопически), либо антеградно (чрескожно чреспеченочно). Окончательным оптимальным вариантом декомпрессии желчных протоков у паллиативных больных, улучшающим качество их жизни, может являться стентирование опухолевой стриктуры металлическими

стендами. Однако, при использовании непокрытых стентов есть проблема прорастания его стенок опухолевой тканью с развитием рецидива желтухи. Общие противоопухолевые способы лечения, такие как химио- и лучевая терапия, при ХЦР малоэффективны, поэтому важное значение могут иметь локальные методы деструкции, среди которых наиболее часто при ХЦР используется фотодинамическая терапия (ФДТ). Она обладает противоопухолевым воздействием за счет синергизма введенного фотосенсибилизатора, преимущественно накапливающегося в опухолевой ткани и лазерного облучения, которое активирует фотохимическую реакцию, приводящую к некрозу и апоптозу опухолевых клеток.

Для установления границ патологического очага доступных локализаций и концентрации в нем фотосенсибилизатора используют флуоресцентную диагностику. Локализация же опухоли в желчных протоках значительно затрудняет любую инструментальную диагностику. Нередко не удается получить и морфологическое подтверждение диагноза из-за сложностей биопсии непосредственно из стенки желчных протоков. Поэтому разработка способов внутрипротоковой флуоресцентной диагностики представляется весьма актуальной. Однако до сих пор четко не определены метрологические параметры проведения фототераностики ХЦР, такие как время облучения и световая доза. Одним из вариантов решения этой проблемы может стать оценка снижения интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора в зависимости от полученной суммарной световой дозы, что позволит персонализировать фотодинамическую терапию.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности и своевременности диссертационной работы Ширяева А.А.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Название диссертации отражает существо работы; задачи конкретны и обеспечивают достижение поставленной цели. Выводы обоснованы и являются достоверной основой для формирования научных заключений и практических

рекомендаций. Научные положения и рекомендации полностью отвечают поставленным в работе цели и задачам и являются документально обоснованными. Полученные автором положения основаны на анализе результатов достаточного по объему клинического материала. В работе использованы современные методы статистического анализа для адекватной оценки полученных результатов. Многомерный анализ обеспечил достоверность результатов исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность и новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автором был расширен комплекс внутрипротокового лечения нерезектабельного рака желчных протоков, осложненного механической желтухой, включающий в себя чрескожное желчеотведение под контролем УЗИ и рентгеноскопии, внутрипротоковую эндовидео- флуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию.

Впервые на основании предклинического исследования проведена оценка оптических свойств тканей гепатобилиарной зоны *in vitro* и *in vivo* в эксперименте на приматах вида *Papio Hamadryas*. Полученные экспериментальные данные могут способствовать дальнейшему развитию фотодиагностики ХЦР у человека.

Автором разработан и внедрен способ эндовидеофлуоресцентной диагностики злокачественного поражения желчных протоков с использованием видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии. Проведена оценка корреляция видеофлуоресцентного исследования с лазерной спектроскопией, которая давно применяется в клинической практике. Определена степень накопления фотосенсибилизатора в опухоли, что в ряде случаев является единственно возможным достоверным способом диагностики злокачественного поражения желчных протоков у неоперабельных больных.

По результатам исследования продемонстрировано повышение продолжительности жизни и улучшения качества жизни больных при

использовании комбинированного минимально инвазивного метода лечения нерезектабельного холангиоцеллюлярного рака в сравнении с традиционным билиарным стентированием.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов исследования Ширяева А.А. подтверждаются приобретением новых лечебно-диагностических возможностей в клинической практике у больных холангиоцеллюлярным раком, осложненным механической желтухой.

В результате применения разработанного алгоритма лечения больных стенозирующим ХЦР улучшены непосредственные результаты лечения, длительность безжелтушного периода и медиана выживания, а также качество жизни пациентов. Автором было разработано и внедрено в повседневную практику новое направление фототераностики больных нерезектабельным раком желчных протоков, основанное на использовании современных медицинских технологий.

Безусловное практическое значение имеет создание оборудования и разработка методики проведения внутрипротоковой фотодинамической тераностики, что позволит усовершенствовать диагностику и улучшить результаты лечения этой сложной для клинициста группы больных, какими являются пациенты со стенозирующими формами ХЦР.

Внедрение результатов работы в клиническую практику позволит повысить эффективность билиарного стентирования, которое обеспечивает длительный безжелтушный период и возможность проведения различных вариантов системного противоопухолевого лечения.

Практическая значимость работы подтверждается патентами РФ:

- на изобретение RU2767264C1: «Способ проведения внутрипротоковой фототераностики холангиоцеллюлярного рака»;

- на полезную модель RU203175U1: «Видеофлуоресцентное устройство для анализа внутритканевого распределения ФС дальнего красного и ближнего инфракрасного диапазонов злокачественных новообразований головы и шеи»;
- на изобретение RU2777486C1: «Устройство для проведения ФДТ с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора».

Материалы диссертации могут стать основной для подготовки аналитических сообщений и учебно-методических пособий, а также могут использоваться в учебном процессе по курсу обучения онкологии в медицинских вузах.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертационной работы, а также полученные результаты диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака соответствуют специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 26 работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Сеченовского Университета (Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 иные публикации по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 2 монографии, 3 патента

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа А.А. Ширяева построена в традиционной форме, в полном объеме отражает основную цель и результаты научного исследования. Она изложена на 331 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы предклинических исследований, главы обоснования методологических аспектов фототераностики, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы включает 397 источников, в том числе 49 отечественных и 348 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 143 рисунками, 3 формулами. Работа содержит достаточное количество клинических примеров.

В первой главе (обзор литературы) проведен подробный анализ многочисленных отечественных и зарубежных источников по состоянию проблемы лечения больных ХЦР. Обзор литературы написан информативно, хорошим литературным языком, требования к ссылкам на использованные источники соблюдены.

Во второй главе подробно представлена характеристика экспериментального и клинического материала, накопленного на протяжении нескольких лет лично автором, а также методы исследования. Для подтверждения достоверности полученных результатов представлена статистическая обработка полученных данных.

Третья глава посвящена изучению возможности спектральных и видеоизмерений на различных лабораторных моделях, имитирующих ткани гепатобилиарной системы человека или некоторые их свойства. Данная часть работы явилась важным обоснованием для проведения дальнейших клинических исследований. Автор изучил возможности спектральных и видеофлуоресцентных измерений на различных лабораторных моделях (гепатобилиарный комплекс кабана), продемонстрировал методологические особенности фототераностики при ее применении в гепатобилиарной зоне павианов гамадрилов (*Papio hamadryas*). Эти данные способствовали

оптимизации алгоритма локальной диагностики и лечения ХЦР человека и помогли оптимизировать параметры лазерного излучения.

Четвертая глава начинается с обоснования методологии фототераностики злокачественных опухолей. Данное исследование было направлено для клинической апробации и унификации метода для опухолей визуально доступных локализаций, а именно: органов головы и шеи, шейки матки, кожных покровов. Отработанная при доступных новообразованиях методика фототераностики с использованием видеофлуоресцентного модуля и лазерного спектроанализатора позволила перейти к ее использованию при опухолях, расположенных в более труднодоступных зонах, к которым относится холангиоцеллюлярный рак.

Далее в главе даны результаты клинического исследования – фототераностики и минимально инвазивного лечения больных со стенозирующими формами ХЦР. Проведено сравнение результатов комплексного минимально инвазивного лечения в группах пациентов, которым были выполнены фототераностические процедуры, и теми, которым они не проводились. Показана достоверная разница в сроках выживаемости, безжелтушного периода и качества жизни у сравниваемых групп. Особое внимание уделено результатам внутрипросветной диагностики и внутрипросветной фотодинамической терапии в основной группе больных. Данная глава несколько перегружена техническими подробностями манипуляции, которые более целесообразны для методических рекомендаций, а также информацией, которая уже была представлена в главе «Материалы и методы».

Пятая глава по сути является квинтэссенцией всей работы, в которой показаны основные ее результаты и их сравнение с данными мировой литературы. Они объективно подтверждают эффективность разработанной автором фотодинамической тераностики больных стенозирующим холангиоцеллюлярным раком. Важным финалом является сформированный лечебно-диагностический алгоритм для пациентов с нерезектабельным ХЦР.

Заключение служит логичным завершением работы, изложено четко и кратко, является качественным обоснованием для сформулированных выводов.

Выводы логичны и соответствуют поставленным задачам и полученным результатам диссертационной работы, однако, обращает на себя внимание некоторая громоздкость отдельных выводов. Практические рекомендации научно обоснованы, изложены в соответствии с проведенным в работе анализом, имеют важное обоснованное значение для практического здравоохранения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Текст автореферата в полной мере отражает основные положения и выводы, представленные в диссертации, и выносимые на защиту.

Замечания

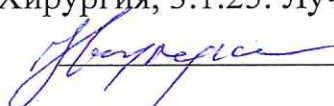
Принципиальных замечаний к диссертационной работе Ширяева А.А. нет. Высказанные замечания несут рекомендательный характер и могут быть использованы для дальнейшей работы по теме исследования.

Заключение

Диссертационная работа Ширяева Артема Анатольевича на тему «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии онкологии, имеющей важное народно-хозяйственное значение, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской

Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Ширяев Артем Анатольевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия.

Руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»,
д.м.н. по специальности 3.1.9. Хирургия, 3.1.25. Лучевая диагностика, профессор

 Ю.В. Кулезнева

«12» 01.2023

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Юлии Валерьевны Кулезневой «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»,
к.м.н.



 Т.А. Косачева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6
Телефон: +7 (495) 304-30-39, Email: info@mknc.ru, www.mknc.ru