

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент



Бутнару Д.В.

20 22 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания Института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком» выполнена на базе Института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Кисляков Дмитрий Андреевич, 1982 года рождения, гражданство РФ, окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2017 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.13.Урология и андрология (14.01.23 Урология) 3.3.2.Патологическая анатомия (14.03.02. Патологическая анатомия) в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Отчислен из аспирантуры в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № №1362/Аз от 24 января 2022г выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Сорокин Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и андрологии Факультета фундаментальной медицины МГУ, ведущий научный сотрудник отдела урологии и андрологии Факультета фундаментальной медицины МГУ.

Севергина Любовь Олеговна, доктор медицинских наук, профессор Института клинической Морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.13.Урология и андрология (14.01.23 Урология) 3.3.2.Патологическая анатомия (14.03.02. Патологическая анатомия), принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Кислякова Д.А. посвящена актуальной теме хирургического лечения немышечноинвазивного рака мочевого пузыря и представляет собой законченное клиническое исследование.

В данной работе впервые была проведена оценка профиля безопасности методики тулиевой волоконной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком по сравнению с традиционными методиками. Изучено влияние выбранного метода удаления опухоли на течение послеоперационного периода, а также на качество макропрепарата, получаемого в ходе операции. Определены возможности определения дополнительных морфологических параметров, таких как T1 субстадирование и оценка края резекции при оценке макропрепарата, получаемого в ходе лазерной резекции единым блоком.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Рак мочевого пузыря - одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, уступающее по частоте встречаемости лишь раку простаты. На момент выявления первичной опухоли примерно у 75% пациентов выявляется РМП без инвазии в мышечный слой.

Качество первичной операции у пациентов с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря имеет крайне важное значение, поскольку призвано решать диагностическую и лечебную задачи одновременно. Целями такой операции является удаление всех видимых опухолей, а также точное стадирование ракового процесса с определением морфологических характеристик опухоли.

На настоящее время наиболее распространенной операцией для удаления НИРМП остается традиционная трансуретральная электрорезекция стенки мочевого пузыря с опухолью, имеющая более чем 90-летнюю историю.

Поиски хирургических методик, позволяющих повысить радикальность первичной резекции, равно как и обеспечивающих получение качественного материала для гистологического исследования, имеют важное клиническое значение. Одной из многообещающих методик хирургического лечения

больных НИРМП, приходящих на смену ТУРМП, является резекция «единым блоком».

Раскрытие потенциала L-ERBT в плане получения качественного материала для патоморфологического исследования имеет важное клиническое и научное значение.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор курировал всех пациентов, включенных в исследование, которым было выполнено оперативное лечение на базе ГАУЗ МО «Воскресенская районная больница №2» и часть пациентов, оперированных на базе урологических отделений Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), осуществлял сбор данных пациентов, операций, видео материалов оперативных вмешательств, контролировал выполнение КТ в послеоперационном периоде, провел систематизацию, статистическую обработку и анализ полученных данных. Автор лично выполнял первичные операции, контрольные цистоскопии и при необходимости повторные операции всем пациентам, оперированным на базе Воскресенской районной больницы №2. Совместно с научными руководителями автором была разработана, применена на практике и запатентована модификация лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком «вершки-корешки», применяющаяся при удалении опухолей большого размера.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Степень достоверности полученных результатов исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок исследований и использованием новейших методов обследования. Применение современных методов статистической обработки данных дают основание считать полученные в ходе исследования результаты и сформулированные на их основании выводы обоснованными. Научные положения, выводы и рекомендации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведённых таблицах и графиках.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые оценен профиль безопасности методики Tm-fiber LRBT по сравнению с традиционной ТУРМП, а также по сравнению с HoLRBT. Определены оптимальные настройки тулиевого волоконного лазера для выполнения резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком.

Предложены две новые методики L-ERBT для удаления опухолей мочевого пузыря большого размера: «вершки-корешки» и «морцелляция». Показано негативное влияние нарушения целостности массива опухоли на рецидивирование на сроках наблюдения 1 год и 1-5 лет, что подтверждает теорию имплантационного метастазирования.

Определена оптимальная ширина отступа от края опухоли до линии разреза в 5 - 10 мм, а также определены маневры, позволяющие улучшить диагностику края резекции.

Показана возможность проведения T1 субстадирования практически всем пациентам, перенесшим L-ERBT, что связано с сохранением блока «опухоль + резецированная стенка» у подавляющего большинства больных по сравнению с традиционной ТУРМП.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Оптимизация параметров тулиевого волоконного лазера при резекции опухолей мочевого пузыря «единым блоком» позволила улучшить эффективность и безопасность оперативного лечения больных НИРМП. Проработаны основные этапы и технические приемы выполнения L-ERBT при опухолях различной локализации и различного размера. Разработана методика отсечения слизистой с сохранением постоянного натяжения – методика «циферблат». Разработаны и внедрены в клиническую практику урологических отделений две методики L-ERBT для удаления опухолей большого размера: «вершки-корешки» и «морцелляция». Определен оптимальный отступ от видимого края опухоли до линии резекции в 5 - 10 мм.

Определены способы подготовки макропрепарата для исследования непосредственно после извлечения: методика «пенопласт», а также способы

нарезки: мультиплицированные срезы, отсечение и исследование хирургического (циркулярного) края резекции.

Определены возможные технические ограничения метода L-ERBT, а также меры преодоления таких технических трудностей.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проанализированы основные недостатки традиционной ТУРМП, а также потенциальные преимущества L-ERBT, особенности основных типов лазеров, применяющихся для L-ERBT, а также теоретические преимущества Tm-fiber лазера.

Изучено влияние фрагментации различных частей макропрепарата на качество морфологического заключения, определена ключевая роль сохранения целостности комплекса «опухоль + резецированная стенка» для оценки как основных (T, G, DM, CIS, LVI, VH), так и дополнительных морфологических параметров (T1 субстадирование, оценка края резекции).

Определены более высокие диагностические возможности метода L-ERBT по сравнению с ТУРМП в плане определения основных морфологических характеристик НИРМП за счет минимального процента фрагментации блока «опухоль + резецированная стенка».

Разработан перечень оценки дополнительных морфологических параметров опухоли, возможных для оценки при L-ERBT в патоморфологическом заключении, таких как субстадирование T1, оценка вертикального, горизонтального и циркулярного (хирургического) краев резекции.

Определен высокий потенциал макропрепарата, получаемого методом L-ERBT в плане возможности выполнения мультиплицированных срезов всего блока «опухоль + резецированная стенка» с исследованием большего объема макропрепарата с теоретически значительно большими возможностями выявления LVI, CIS и VH по сравнению с ТУРМП.

Определена возможность оценки края резекции при L-ERBT в подавляющем большинстве наблюдений (93,66%).

Методика L-ERBT позволяет снизить вероятность нарушения целостности массива опухоли в просвете мочевого пузыря при ее извлечении до 19,01% (при ТУРМП – 100%, $p < 0,001$), что улучшает абластичность удаления опухоли и теоретически снижает возможность имплантационных метастазов. Показано негативное влияние нарушения целостности массива опухоли при ее извлечении на рецидивирование в срок 1 год и в срок от 1 до 5 лет.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, урологического отделения ГАУЗ МО «Воскресенская районная больница №2», централизованного патологоанатомического отделения Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Акт внедрения № 001 от 01.03.2022). Результаты проведенных исследований используются при обучении студентов, аспирантов на повышения квалификации в Институте Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Акт внедрения №001 от 01.03.2022).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком» (исполнитель – Кисляков Дмитрий Андреевич). Выписка из протокола № 06 – 21 заседания Локального Этического Комитета от 07.04.2021 г.

- **Научные специальности, которым соответствует диссертация**

3.1.13. Урология и андрология (14.01.23 Урология) 3.3.2. Патологическая анатомия (14.03.02. Патологическая анатомия)

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (1 статья в зарубежном научном издании, индексируемом Scopus, WoS и др.).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Дымов А.М., Цариченко Д.Г., Кисляков Д.А., Гололобов Г.Ю., Севергина Л.О., Рапопорт Л.М. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз». Онкоурология. 2018;14(1):144-151. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-144-151> (ВАК)
- 2) Севергина Л.О., Сорокин Н.И., Дымов А.М., Цариченко Д.Г., Еникеев Д.В., Кисляков Д.А., Рапопорт Л.М., Коровин И.А., Королев Д.О. Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком: клинкоморфологические параллели. Онкоурология. 2018;14(3):78-84. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-78-84> (ВАК)
- 3) Аляев Ю.Г., Л.М. Рапопорт, А.З. Винаров, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.А. Кисляков, Е.В. Афанасьевская, В.Ю. Лекарев. Лазерное удаление опухоли мочевого пузыря единым блоком. Урология. 2018;2. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.2.147-153>. (ВАК)
- 4) Кисляков Д.А., Л.О. Севергина, Д.Г. Цариченко, Л.М. Рапопорт, И.А. Коровин, Н.И. Сорокин. Новые подходы к методике трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря большого размера единым блоком. //Урология 2019, №4. С. 105-111. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.105-111>. (ВАК)
- 5) Enikeev D., Taratkin M., Sorokin N., Kislyakov D., Rapoport L., Shariat S.F., Glybochko P., Margulis V., Severgina L., Paramonova N., Kozlov V. Safety and Short-Term Oncological Outcomes of Thulium Fiber Laser En Bloc Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Non-Randomized Phase II Trial. Bladder Cancer 6 (2020) 201–210. DOI 10.3233/BLC-200275. (Scopus)

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. «Высокие технологии в урологии». Научно-практическая конференция с международным участием. Доклад «Лазерная En Bloc резекция стенки мочевого пузыря с опухолью». Март 2018 г. Россия, Москва.
2. AUA 2018. Annual meeting. Научно-практическая конференция с международным участием. Видеофильм «Technical aspects of transurethral thulium laser en bloc resection of bladder cancer». Май 2018 г. San Francisco, USA.
3. 36-th World Congress of Endourology. Научно-практическая конференция с международным участием. Доклад «Morphological aspects of laser (thulium) en bloc and conventional transurethral resection of bladder cancer». Сентябрь 2018 г. Paris, France. 2018.
4. 30-th European Congress of Pathology. Научно-практическая конференция с международным участием. Доклад «Bladder Cancer Laser En-bloc Resection – Morphologist View». Сентябрь 2018 г. Bilbao, Spain.
5. VI Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Научно-практическая конференция с международным участием. Доклад «Морфологические аспекты лазерной (тулиевой) en bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью». Сентябрь 2018 г. Санкт Петербург.
6. XIII Конгресс РООУ. Научно-практическая конференция с международным участием. Доклад «Лазерная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком. Первые результаты». Октябрь 2018 г. Москва.
7. XIV Конгресс РООУ. Научно-практическая конференция с международным участием. Доклад «Новые подходы к методике трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря большого размера единым блоком». Октябрь 2019г. Москва.
8. VI Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Научно-практическая конференция с международным участием. Доклад «Важные детали в лечении НИРМП». Октябрь 2020г (онлайн).

9. Endourocenter meeting. Научно-практическая конференция с международным участием. Доклад «Морфологические нюансы НМИРМП в клинической практике». Октябрь 2021.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Кислякова Дмитрия Андреевича «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.13.Урология и андрология (14.01.23 Урология) 3.3.2.Патологическая анатомия (14.03.02. Патологическая анатомия).

Заключение принято на заседании Института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Присутствовало на заседании 19 чел.

Результаты голосования: «за» –19 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 36 от 03.12.2021 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по лечебной
работе Института урологии и
репродуктивного здоровья человека
ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени
И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)


Л.М. Рапопорт