

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НПЦ ЛМ  
им. О.К. Скобелкина» ФМБА России  
доктор медицинских наук

А.В. Баранов

20 11 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно - практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства 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 (медицинские науки).

### Актуальность темы выполненной работы

Стенозирующий холангиоцеллюлярный рак является серьезной проблемой современной онкологии, поскольку характеризуется тяжелой клинической картиной и плохим прогнозом.

Злокачественное поражение желчных протоков относится к сложным локализациям, что, отчасти, является причиной поздней диагностики и, соответственно, своевременного начала лечения. Наиболее частым проявлением бывает механическая желтуха и к моменту постановки диагноза больные оказываются неоперабельными, в виду распространенности опухолевого процесса. Это обуславливает применение паллиативных и симптоматических методов лечения у большинства этих больных.

Комплекс паллиативных вмешательств нередко, ограничивается восстановлением пассажа желчи по билиарному тракту, путем проведения чрескожного или ретроградного желчеотведения. Оптимальным вариантом которого

является стентирование металлическим стентом. Известно, что эндопротезы в течении 3-7 месяцев могут повторно обтурироваться опухолью. Причина этому распространение опухоли при отсутствии специального лечения. Возможности применения химио – лучевого лечения, в настоящий момент, требуют совершенствования, но установлено, что проявление механической желтухи значительно снижают возможности этой терапии. В связи с чем, целесообразно обеспечить как можно длительный безжелтушный период, не снижая качество жизни больного.

Последние десятилетия отмечаются появление новых лечебных опций, в частности с использованием фотодинамической тераностики, т.е. использования фармацевтических препаратов, обладающих тропностью к опухолевой ткани и лазерного оборудования, в синергизме создающих терапевтическое и диагностическое действие. Применение таких технологий имеет большой научно-практический потенциал.

Все вышеуказанное подтверждает своевременность диссертационного исследования Ширяева Артема Анатольевича, посвященного проблеме диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, с применением минимально инвазивных технологий в комбинации с фототераностикой.

Представленное диссертационное исследование содержит как клиническое, так и фундаментальное исследование, находится на стыке различных дисциплин, что демонстрирует ее практическую, социальную значимость и актуальность. Работа безусловно соответствует формуле научной специальности – 3.1.6. онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки  
и народного хозяйства**

Диссертационная работа Ширяева Артема Анатольевича «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака», выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины

имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

### **Научная новизна исследований и полученных результатов**

В представленной работе разработан комплексный подход к внутрипротоковому лечению нерезектабельного стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, осложненного механической желтухой, включающий в себя чрескожное желчеотведение под контролем УЗИ и рентгеноскопии, внутрипротоковую видеофлуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию.

Проведены уникальные эксперименты по оценке оптических свойств тканей желчных протоков *in vivo* в эксперименте на приматах вида *Papio Namadryas* для дальнейшей оптимизации флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии холангиокарциномы у человека. Определена глубина зондирования лазерного излучения для улучшения результатов фотодинамической терапии, измерены величины обратного рассеивания лазерного излучения в тканях гепатобилиарной зоны для усовершенствования флуоресцентной диагностики.

Впервые в Российской Федерации разработан и внедрен способ эндовидеофлуоресцентной диагностики злокачественного поражения желчных протоков с использованием видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии, позволяющий получить видеофлуоресцентное изображение опухоли желчных протоков и степень накопления фотосенсибилизатора в ней, что в ряде случаев является единственно возможным достоверным способом диагностики злокачественного поражения желчных протоков у неоперабельных больных.

Усовершенствованы минимально инвазивные технологии в лечении нерезектабельного ХЦР, осложненного механической желтухой, проводимые чрескожно под контролем УЗИ, рентгено- и эндоскопии, за счет применения внутрипротоковой фототераностики. Проведен сравнительный анализ результатов лечения и качества жизни этой группы больных.

Доказано, что продолжительность жизни больных при использовании комбинированного минимально инвазивного метода лечения нерезектабельного холангиоцеллюлярного рака, включающего стентирование желчных протоков и внутрипротоковую фототераностику, достоверно выше, чем при билиарном стентировании как окончательном варианте лечения без фотодинамической терапии.

Таким образом, в настоящей работе сформировано и внедрено в клиническую практику новое направление в диагностике и лечении больных нерезектабельным раком желчных протоков, осложнённым механической желтухой, основанное на применении современных медицинских и лазерных технологий с оптимальным их сочетанием.

#### **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 стенозирующим холангиоцеллюлярным раком.

Разработанный алгоритм лечения больных холангиоцеллюлярным раком, осложненным механической желтухой, позволил улучшить непосредственные результаты лечения, а также медианы безжелтушного периода и выживания пациентов, не снижая качества жизни. Автор разработал и внедрил новое направление фототераностики больных нерезектабельным раком желчных протоков, осложнённым механической желтухой, основанное на применении современных медицинских минимально инвазивных технологий с использованием фототераностики.

Созданная концепция базируется на оптических свойствах тканей и оценки возможности применения видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии (УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК) при фотодинамической тераностике злокачественных опухолей, а также персонализированного контроля проведения ФДТ с использованием эффекта снижения интенсивности флуоресценции ФС (фотобличинга) в зависимости от дозы облучения.

Внедрение результатов работы в клиническую практику позволит повысить эффективность билиарного стентирования, как оптимального способа желчеотведения, обеспечивая более длительный безжелтушный период, что позволит пациентам дополнительно провести различные варианты системного противоопухолевого лечения. Практическую значимость работы подтверждают полученные патенты Российской Федерации:

- на изобретение RU2767264C1 «Способ проведения внутривидеотерапии 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 быть использованы в профильных хирургических и онкологических учреждениях, а также при составлении лекционных курсов для студентов и ординаторов медицинских ВУЗов.

#### **Личный вклад автора**

Автором выполнен большой объем исследований по изучаемой проблематике. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе получены в результате своей научно-практической деятельности на базе Университетской клинической больницы №1 и кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов.

Работа основана на диагностике и лечении 132 больных. Из них 32 с опухолями визуально доступных локализаций (кожные покровы, органы головы и шеи и шейка матки), у которых автор проводил оценку возможности

флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии, при помощи видеофлуоресцентного модуля УФФ-630/675-0–БИОСПЕК с целью аппроксимирования методики на более сложную локализацию, которой является холангиоцеллюлярный рак. В основное исследование вошли 100 пациентов со стенозирующим нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком проксимальных отделов билиарного тракта. Основную группу составили (n=50) больные, которым автором, самостоятельно, проведено чрескожное желчеотведение с внутрипротоковой фототераностикой, с эндопротезированием желчных протоков саморасширяющимся нитиноловым стентом. Группа сравнения (n=50) – это пациенты, которым после чрескожного желчеотведения выполняли стентирование билиарного тракта, без внутрипротоковой фототераностики.

Кроме того, автору принадлежит ведущая роль в организации и проведении предклиническое исследования, состоящее из этапов *in vitro* (лабораторные фантомы и модель) и *in vivo* (приматы вида павиан гамадрил).

Статистическая обработка полученных результатов исследования обеих групп больных (основной и контрольной) проведена лично автором.

Опубликованные научные работы и участие в международных и отечественных конференциях подтверждают личное участие автора выполнении исследования.

#### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Выводы и основные положения работы могут быть использованы как в практической работе онкологических и хирургических отделений, так и в учебном процессе кафедр при обучении студентов, ординаторов, аспирантов, а также врачей, проходящих курсы повышения квалификации.

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность хирургических и онкологических отделений Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», ГБУ РД «Республиканская клиническая больница» г. Махачкала. Полученные в результате исследования данные используются в учебном процессе кафедры онкологии,

радиотерапии и реконструктивной хирургии, а также факультетской хирургии № 1 Сеченовского университета, школах-семинарах образовательного проекта по фотодинамической терапии и фотодиагностики НИЯУ МИФИ совместно с Институтом общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России) и Российской фотодинамической ассоциацией.

### **Публикации**

По результатам исследования автором 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

### **Содержание работы, её завершенность**

Диссертационная работа Ширяева А.А. изложена на 331 странице, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, двух глав, посвященных результатам собственных исследований, анализа полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 397 источников, в том числе 49 отечественных и 348 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 143 рисунками, 3 формулами. В целом диссертация логично выстроена, изложена хорошим языком, все разделы исследования дополняют друг друга, довольно информативен иллюстрационный материал.

Во введении изложены актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи, представлена научная новизна и научно-практическое значение, обоснована степень достоверности и апробация полученных результатов.

В обзоре литературы автор подробно рассмотрел эпидемиологию, особенности развития, проблемы диагностики и лечения холангиоцеллюлярного рака, а также прогностические характеристики заболевания. Подробно описывается вклад различных методов диагностики, вопросы морфологической верификации, а также сложности, с которыми сталкиваются клиницисты.

Автором детально описаны возможности хирургического лечения, варианты паллиативных вмешательств, в частности, различные варианты билиарной декомпрессии при механической желтухе, а также возможности системного лечения холангиоцеллюлярного рака.

Подробно описан раздел, посвященный описанию фотодинамической тераностики, механизмам действия, экспериментальные модели. Анализ литературных данных, представленных в диссертации, свидетельствует, что внутривенное применение фотодинамической терапии у пациентов с нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком может облегчить клинические симптомы, уменьшить объем опухоли, задержать ее рост, улучшить качество жизни и продлить выживаемость пациентов. Приводятся литературные данные о фотодинамической терапии билиарного стеноза. Указывается, что имеется необходимость методов контроля суммарной световой дозы облучения, временной экспозиции.

В конце обзора литературы представлены логичные выводы на основании анализа. Обзор литературы написан информативно, хорошим литературным языком с соблюдением требований к ссылкам на источники литературы.

Во второй главе приведена характеристика предклинического исследования и клинического материала, а также методов исследования. Представлены современные методы статистической обработки материалов.



Третья глава посвящена предклиническому исследованию, для оценки возможностей, *in vitro* и *in vivo*, лазерной спектроскопии и видеофлуоресцентной диагностики на созданных лабораторных моделях, имитирующих оптические свойства биологических тканей, а также приматов вида *Papio hamadryas*. Ширяевым А.А. исследованы обратное рассеяние лазерного излучения и аутофлуоресценция тканей на лабораторной модели при помощи видеосистемы, а также спектрального анализа с определением эффективной глубины зондирования лазерного излучения в тканях, оценена безопасность фотодинамической терапии. В этой главе представлен уникальный опыт, который явился важным обоснованием для проведения дальнейших клинических исследований. Исследование на животных выполнено в соответствии с этическими стандартами для экспериментов или иных целей.

В четвертой главе автор логично представляет возможности применяемых методик лазерной спектроскопии и видеофлуоресцентного исследования до и после фотодинамической терапии при опухолях видимых локализаций, раскрывает методологию фототераностики с использованием персонализированного контроля за счет оценки снижения интенсивности флуоресценции (фотобличинга). Демонстрирует эффективность выбранного подхода и возможность унификации методологии.

При описании основной части клинического исследования, автором, указан обоснованный выбор в пользу использованной методики у пациентов со стенозирующим холангиоцеллюлярным раком. При этом тактика определялась онкологическим консилиумом в каждом конкретном случае.

Представленные две группы больных были сопоставимы по полу и возрасту, стадии заболевания и ее тяжести. Все больные основной группы (n=50) находились на лечении в УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)». Пациентам в качестве окончательного желчеотведения проводили установку нитинолового саморасширяющегося стента с внутрипротоковой фототераностикой. Группа сравнения состояла из пациентов ГБУ РД «Республиканская клиническая больница имени А.В. Вишневского», которым

проводили чрескожное чреспеченочное желчеотведение с последующим стентированием, без локальной фотодинамической терапии.

Ширяевым А.А., впервые в Российской Федерации разработан и внедрен способ видеофлуоресцентной диагностики злокачественного поражения желчных протоков с использованием эндовидеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии. Методика позволяет получить флуоресцентное изображение опухоли желчных протоков, а также в режиме реального времени определить степень накопления фотосенсибилизатора в ней. С учетом того, что у неоперабельных больных с данной патологией существуют сложности с верификацией диагноза и, нередко, диагноз устанавливается на основании клинко-инструментальных данных, предложенный способ может быть единственным достоверным методом диагностики злокачественного поражения желчных протоков.

Автором выявлена прямая корреляция между видеофлуоресцентным методом диагностики и широко применяемы на протяжении десятилетий способом лазерной спектроскопии ( $p < 0.05$ ). Полученная прямая корреляция между спектроскопическим и видеофлуоресцентным методами диагностики, позволила в исследовании применять только видеофлуоресцентный анализ, что значительно упрощает методику, не снижая эффективность.

У всех больных основной группы применена методология фототераностики с использованием персонализированного контроля за счет оценки снижения интенсивности флуоресценции (фотобличинга). У всех больных с билиарным стенозом получена реканализация. При этом применена оценка реканализации по предложенной классификации:

1 тип – восстановление свободного пассажа контрастного препарата дистальнее стеноза или увеличение просвета от 25 до 50% просвета протока – 12 (24%) пациентов;

2 тип – пассаж контрастного препарата при динамической гидродилатации или восстановление менее 25% просвета протока – 28 (56%) случаев;

3 тип – отсутствие пассажа контрастного препарата через стеноз, но реканализация стриктуры за счет возможности проведения инструментов в дистальную неизмененную часть протоков – 10 (20%) больных;

4 тип – отсутствие реканализации – не было.

Автором усовершенствованы минимально инвазивные технологии в лечении нерезектабельного холангиоцеллюлярного рака, осложненного механической желтухой, проводимые антеградно под контролем УЗИ и рентгеноскопии, за счет применения внутрипротоковой фотодинамической тераностики. Проведен сравнительный анализ результатов лечения и качества жизни этих больных.

Статистически доказано, что продолжительность жизни и безжелтушного периода у больных при использовании комбинированного минимально инвазивного метода лечения, включающего стентирование желчных протоков и фототеранотику, достоверно выше, чем при билиарном стентировании как окончательном варианте лечения без фотодинамической терапии.

Медиана выживания больных в основной группе 15,0 (13,1–16,8) месяцев по сравнению с контрольной 7,0 (5,5–8,5) месяцев. Данные оценены с помощью логранк критерия Мантеля-Кокса, статистически значимо отличаются ( $p < 0,001$ ). В основной группе средний срок безжелтушного периода составил  $16,3 \pm 1,1$  месяцев, а в группе сравнения –  $5,6 \pm 0,3$ . Оценка проведена при помощи t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча выявлены статистически значимые отличия ( $p < 0,001$ ). При сравнении показателей общего состояния больных обеих групп до и после лечения отмечены более лучшие результаты в основной группе: индекс Карновского – 69,8 (66,6–73,0) против 59,4 (56,9–61,9); ECOG – 1,9 (1,8–2,1) баллов против 2,4 (2,3–2,6). Полученные результаты достоверные ( $p < 0,05$ ).

В пятой главе автором проанализированы основные результаты предклинического исследования, которые легли в основу разработанной и применяемой в работе методологии фототеранотики. Представлен анализ результатов клинического исследования объективно подтверждает эффективность разработанного автором метода фотодинамической тераностики больных

стенозирующим холангиоцеллюлярным раком. В заключении автор излагает основные положения и резюмирует результаты своей работы, как в целом, так и по отдельным позициям. Анализ полученных результатов и заключение служат логичным завершением работы, является качественным обоснованием для сформулированных выводов.

Выводы логичны, отражают содержание диссертационной работы и соответствуют поставленным задачам, а также полученным результатам исследования. Практические рекомендации научно обоснованы, изложены в соответствии с проведенным в работе анализом, имеют важное обоснованное значение для практического здравоохранения.

#### **Достоинства недостатки в содержании и оформлении диссертации**

К достоинствам работы следует отнести методичное, последовательное и логичное изложение материала, качественное проведение статистического анализа, достаточное количество иллюстративного материала. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Ширяева Артема Анатольевича на тему «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии онкологии и осуществлено решение крупной научной проблемы диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, осложненного механической желтухой, имеющей важное народнохозяйственное 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 (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании отделений лазерной онкологии и фотодинамической терапии, экспериментальной лазерной медицины, лазерных технологий в хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно - практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 12 от «14» декабря 2022 года)

Главный научный сотрудник- советник директора  
ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России  
доктор медицинских наук, профессор

  
Д.Н. Панченков

Подпись доктора медицинских наук профессора Д.Н. Панченкова заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России  
кандидат медицинских наук

  
М.И. Лазечко