

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ



«РНИЦХ им. акад Б.В. Петровского»

д.м.н., профессор, академик РАН

Ю.В. Белов

«06» февраля 2017 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» о научно-практической значимости диссертационной работы Жарикова Юрия Олеговича «Биомолекулярные аспекты хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.124.01 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – Хирургия.

#### **Актуальность темы диссертации.**

Клинический опыт специализированных хирургических отделений, занимающихся вопросами гепатобилиарной хирургии, а также данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о преобладании опухоли Клатскина среди других холангиокарцином и растущей заболеваемости этой опухолью.

Общепризнано, что резекция печени с внепеченочными желчными протоками является золотым стандартом в лечении больных с опухолями проксимальных желчных протоков. 5-летняя выживаемость этих пациентов составляет 20- 50%. Однако даже при выполнении радикальной операции в 50-70% случаев возникает рецидив заболевания. Это связано как с молекулярно-биологическими особенностями опухоли, так и с выбором

объема оперативного вмешательства с позиции его «радикальности» и прогноза отдаленных результатов.

В настоящее время достигнуты очевидные успехи в хирургическом лечении этой категории больных. Тем не менее, сохраняется ряд нерешенных вопросов, связанных с отсутствием единого мнения относительно значимых клинико-патологических критериев опухоли и факторов прогноза выживаемости пациентов с воротной холангиокарциномой после операции.

Наряду с этим стало очевидно, что существующие прогностические шкалы не могут решить проблему прогнозирования выживаемости пациентов, что нацеливает научный поиск на изучение биологических особенностей опухоли Клатскина и создание многофакторных комплексных шкал, что, безусловно, позволит индивидуализировать лечебную тактику и откроет новые возможности для улучшения отдаленных результатов лечения столь тяжелой категории больных. Целью исследования явилось установление роли клинико-морфологических и биомолекулярных факторов опухоли в аспекте отдаленных результатов хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков.

В связи с вышеперечисленным диссертационная работа Жарикова Юрия Олеговича на тему «Биомолекулярные аспекты хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков» представляет большой научный интерес.

#### **Связь диссертации с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.**

Диссертационная работа Жарикова Ю.О. выполнена в рамках научного направления «Мультимодальное лечение при первичных и вторичных злокачественных опухолях печени и поджелудочной железы» (№ гос. регистрации 315030310062), разрабатываемого в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России.



Тема диссертации «Биомолекулярные аспекты хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков» утверждена на Ученом совете ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России 25 декабря 2014 г. (протокол №12).

### **Новизна исследования и полученных результатов.**

В диссертационной работе впервые в нашей стране дана комплексная клиническая оценка роли клинико-морфологических факторов опухоли проксимальных внепеченочных желчных протоков при прогнозировании выживаемости в послеоперационном периоде, а также установлена связь отдаленных результатов хирургического лечения опухоли Клатскина с иммуногистохимическими характеристиками опухоли.

Кроме того, впервые проведена оценка молекулярных маркеров СК7, СК20, N-cadherin, Ki-67, Muc 1, 2, 5AC и 6 в комплексе с клинико-морфологическими параметрами воротной холангиокарциномы при прогнозировании выживаемости после хирургического лечения.

На основании проведенного диссертационного исследования разработана и внедрена многофакторная шкала прогнозирования выживаемости у больных с опухолью Клатскина после хирургического лечения.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.**

Значимость результатов научно-исследовательского труда Жарикова Ю.О. оценивается нами весьма высоко. Ценность результатов проведенного диссертантом исследования заключается в предложении нового подхода к оценке отдаленных результатов хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков.

Практическая значимость диссертационной работы Жарикова Ю.О. определяется возможностью применения полученных результатов в практическом здравоохранении. В работе осуществлен отбор и представлен

анализ факторов, оказывающих негативное влияние на течение послеоперационного периода, что имеет важное практическое значение в проблеме хирургического лечения опухоли Клатскина.

Предложенные клинико-морфологические и биомолекулярные характеристики опухоли необходимо учитывать при ведении больных после проведенного лечения с целью раннего выявления возможного прогрессирования заболевания. Для более достоверного определения степени злокачественного потенциала опухоли в алгоритм патоморфологического исследования целесообразно включить оценку клинико-морфологических факторов опухоли (степень дифференцировки клеток опухоли, наличие периневральной и микрососудистой инвазии, опухолевые клетки в крае резекции) и иммуногистохимическое определение уровня экспрессии молекулярного маркера эпителиально-мезенхимального перехода - N-cadherin. Проведено исследование клинико-морфологических параметров опухоли в комплексе с молекулярными факторами риска с акцентом на определение их влияния на отдаленные результаты хирургического лечения больных с опухолью Клатскина, что имеет важное клиническое значение для оптимизации комплексного лечения и ведения больных с воротной холангиокарциномой.

#### **Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации.**

Автору принадлежит основная идея исследования. Автором лично проведен анализ 5-летнего материала, в том числе архивного, по оперативному лечению пациентов с опухолью Клатскина в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России. Самостоятельно проведена оценка отдаленных результатов лечения этой группы больных. Автор принимал непосредственное участие в лечении не менее 70% пациентов, включенных в исследование. Автором самостоятельно



проведены обобщение и статистическая обработка материала, формулировка основных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций.

### **Достоверность полученных результатов.**

Достоверность полученных результатов демонстрируется высоким методическим уровнем построения исследования, достаточным клиническим материалом, использованием современных методов исследования, учетом многолетней практики хирургического лечения опухоли Клатскина в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России, а также грамотным статистическим анализом полученного научного материала. При проведении исследования соблюдены основополагающие принципы биомедицинской этики и доказательной медицины.

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

Основные положения и результаты диссертационной работы Жарикова Ю.О. следует внедрить в работу профильных хирургических учреждений с целью оптимизации лечебной тактики у пациентов с опухолями проксимальных желчных протоков. Результаты диссертации Жарикова Ю.О. внедрены в практическую деятельность отделения хирургической гепатологии и панкреатологии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России.

Теоретические положения диссертации рекомендуются для использования в преподавательской деятельности по частным вопросам абдоминальной хирургии в виде лекций, учебных пособий и методических рекомендаций студентам и курсантам факультетов усовершенствования врачей.

### **Оценка структуры и содержания работы.**

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, 4-х глав (1-обзор литературы, 2-материал и методы, 3-роль клиничко-

патологических факторов прогноза в хирургическом лечении, 4-индивидуальный прогноз и выживаемость пациентов после хирургического лечения), заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 138 источников, в том числе 27 - на русском и 111 - на иностранных языках.

Во введении автор характеризует актуальность диссертационного исследования, ссылаясь на наиболее авторитетные и свежие источники. Представлены цель и задачи исследования и другие традиционные разделы диссертации.

Цель исследования сформулирована ясно, поставленные задачи полностью соответствуют ей.

В обзоре литературы (глава 1) автор подробно излагает современное состояние проблемы опухоли Клатскина в целом и особенности лечебной и диагностической тактики, а также уделяет внимание актуальности своей работы, в частности показывает необходимость выявления факторов риска неблагоприятного прогноза при воротной холангиокарциноме и разработки прогностических систем оценки течения заболевания в послеоперационном периоде.

Практически все источники литературы, на которые ссылается автор, опубликованы позже 2010 года, а большинство из них - за последние 5 лет.

Обзор литературы подчеркивает и обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования.

Во второй главе представлен материал диссертации и использованные методы исследования, хорошо отражен дизайн научной работы.

Использованный материал позволяет считать его репрезентативным. В целом материал и методы исследования подчеркивают высокий методический уровень диссертационного исследования.

В третьей главе проведен сравнительный анализ зависимости результатов хирургического лечения опухолей проксимальных желчных



протоколов от значимых клинико-морфологических критериев опухоли на основе ретроспективного материала. Раздел полностью посвящен определению статистически достоверных факторов риска, определяющих отдаленные результаты хирургического лечения при воротной холангиокарциноме. Полученные результаты явились частью обоснования разработанной и предложенной далее математической прогностической шкале.

В четвертой главе представлен материал анализа отдаленных результатов лечения в зависимости от молекулярных факторов опухоли. Глава демонстрирует, что отдаленные результаты хирургического лечения зависят не только от объема и радикальности проведенного оперативного вмешательства, но и от «биологических» характеристик опухоли (молекулярных факторов). Также в этой главе автором на основании мультимодального подхода к оценке факторов риска неблагоприятного прогноза течения заболевания была разработана прогностическая система оценки индивидуального прогноза отдаленной выживаемости у больных с опухолями проксимальных желчных протоков, основанная на комплексной оценке достоверно значимых клинико-морфологических факторов опухоли, что в перспективе может быть дополнительным руководством для клинического ведения больных воротной холангиокарциномой после хирургического лечения.

#### **Количество печатных работ.**

По теме диссертационной работы опубликованы 13 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендуемых ВАК, и 7 тезисов в отечественной и зарубежной печати, подана 1 заявка на патент.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации.**

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертационной работы. В нем представлены все традиционные разделы, включая

обоснование актуальности темы исследования, цель и задачи, дизайн исследования, основные положения, выносимые на защиту, основные результаты работы, выводы, практические рекомендации и список опубликованных автором работ по теме диссертации.

#### **Замечания.**

Принципиальных замечаний по сути диссертационного исследования Жарикова Юрия Олеговича нет. Имеющиеся недостатки представленной работы не снижают научно-практической ценности выполненной работы.

#### **Заключение.**

Таким образом, диссертационная работа Жарикова Ю.О. на тему: «Биомолекулярные аспекты хирургического лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков», является завершенным научно-квалификационным трудом, вносящим существенный вклад в улучшение результатов диагностики и лечения больных с опухолями проксимальных желчных протоков.

По актуальности темы, уровню организации научного исследования, научной новизне и значимости результатов для практического здравоохранения, диссертация Жарикова Юрия Олеговича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы и отделения пересадки печени ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», протокол № 18 от «01» февраля 2017 г.



Заведующий отделением пересадки печени  
ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"

д.м.н.

А.В.Филин

Подпись д.м.н. **А.В. Филина «заверяю»**

И.О. ученого секретаря ФГБНУ  
«РНЦХ им. акад Б.В. Петровского»,

д.м.н.



П.М.Богопольский

Данные организации:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского».

119991,гор.Москва, Абрикосовский переулок, д.2.

8499 248 14 22

[nrcs@med.ru](mailto:nrcs@med.ru)

<http://www.med.ru>