

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.124.01, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ХИРУР-
ГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОС-
СИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕ-
ПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № 04/2019

Решение диссертационного совета от 16 мая 2019 г, № 4-19з

О присуждении Коваленко Юрию Алексеевичу, гражданину Российской Федерации,
ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Хирургическое лечение и прогноз у больных опухолями прокси-
мальных желчных протоков» по специальности 14.01.17 – хирургия принята к защи-
те 08 февраля 2019 года, протокол № ДС-4 (12)-п диссертационным советом Д
208.124.0, созданным на базе Федерального Государственного бюджетного учре-
ждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.
Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г.
Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; приказ о создании диссертационного со-
вета № 105/нк от 11.04.2016 г. (№ 2249-1543 от 09 ноября 2007 г.).

Соискатель Коваленко Юрий Алексеевич, 1977 года рождения. В 2000 г. окон-
чил лечебный факультет Одесского государственного медицинского университета
по специальности «Лечебное дело». В 2002 г. окончил интернатуру по специаль-
ности «Хирургия». С 2002 по 2005 г. работал ургентным хирургом в районной больни-
це Кировоградской области. С 2005 по 2006 г. работал врачом-хирургом в Криво-
рожской ГКБ. С 2006 по 2008 г. обучался в клинической ординатуре по специаль-
ности «Хирургия» в Днепропетровской медицинской академии и по совместительству
работал врачом-хирургом по оказанию экстренной хирургической помощи. В 2008 г.
поступил в аспирантуру по специальности «Хирургия» в НИИ СП им.
Н.В.Склифосовского, которую закончил досрочно. С 2011 по 2013 г. - врач-хирург в
Московском городском центре трансплантации печени НИИ СП им.
Н.В. Склифосовского. С 2013 г. и по настоящее время работает старшим научным
сотрудником онкологического отделения хирургических методов лечения и проти-
воопухолевой терапии (2 абдоминальном отделении). В 2018 г. прошел переподго-
товку по специальности «Онкология».

Диссертация выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишнев-
ского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Чжао Алексей Владимирович - доктор медицинский наук, профессор, замести-
тель директора Федерального Государственного бюджетного учреждения «Нацио-
нальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Официальные оппоненты:

Научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Гранов Дмитрий Анатольевич

Руководитель центра хирургии и трансплантологии ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна» ФМБА, доктор медицинских наук, профессор

Восканян Сергей Эдуардович

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор

Шаповальянц Сергей Георгиевич

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» в своем отзыве, подписанном заведующим отделением хирургии печени, поджелудочной железы и желчных протоков д.м.н. Шатверяном Г.А. и утвержденным директором этого центра д.м.н., академиком РАН Беловым Ю.В. указали, что данная работа является законченным научно-квалификационным трудом. По актуальности темы, уровню организации научного исследования, научной новизне и значимости результатов для практического здравоохранения диссертация Коваленко Юрия Алексеевича полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемые к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Ю.А. Коваленко заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 16 работ (из них 5 патентов на изобретение) в рецензируемых научных изданиях.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Биомолекулярные факторы прогноза при опухоли Клацкина / Ю.О. Жариков, Ю.А. Коваленко, А.В. Чжао // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2016. – №5. – С.82-85.
2. Клинико-морфологические факторы прогноза при воротной холангиокарциноме / Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.11. – №4. – С.497-501.
3. Predictive scale model for hilar cholangiocarcinoma / Y. Kovalenko, // НРВ. – 2016. – Vol. 18 (S1). – P. e303.

4. Клинико-патологические и молекулярные факторы прогноза воротной холангиокарциномы / Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 338. - №1. – С. 67-69.
 5. Новые возможности ранней диагностики воротной холангиокарциномы с помощью катетера направленной биопсии TurboHawk / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Трифонов С.А., Калинин Д.В., Варава А.Б., Чжао А.В. // Практическая медицина. – 2017. – 6 (107). – С.55-59.
 6. Клинико-патологические факторы и шкала прогноза при воротной холангиокарциноме / Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Олифир А.А., Калинин Д.В., Чжао А.В. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2017. – №1. – С.27-31.
 7. Концептуальные аспекты хирургического лечения воротной холангиокарциномы / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О. // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – №4. – С.72-80.
 8. Воротная холангиокарцинома: эпидемиология, принципы стадирования и аспекты биологии опухоли / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О. // Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. – 2017. – №11. – С.85-91.
 9. Хирургическое лечение больных воротной холангиокарциномой: новые критерии радикальности операций и отдаленные результаты / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Вишневский В.А., Чжао А.В. // – Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. – 2018. – №8. – С.4-11.
 10. Современные возможности прогнозирования отдаленных результатов хирургического лечения у больных опухолями проксимальных желчных протоков / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Кукеев И.А., Чугунов А.О., Чжао А.В. // Хирург. – 2018. - №5-6 (162). – С.30-38.
 11. Прогностические факторы отдаленных результатов хирургического лечения воротной холангиокарциномы / Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Кукеев И.А. Вишневский В.А., Чжао А.В. // Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. – 2018. – №10. – С.5-11.
 12. Биопсия при воротной холангиокарциноме: диагностика и современные возможности создания предоперационной системы прогноза / Коваленко Ю.А., Олифир А.А., Пожарская А.А., Жариков Ю.О. // Современная медицина. – 2018. – №2 (10). – С.62-64.
 13. The new criteria for radical surgical operation in the patients with hilar cholangiocarcinoma / Y. Kovalenko, Y. Zharikov, V. Vishnevsky and A. Zhao // – НРВ. – 2018. – 20 (S2). – S.332.
- Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их научной компетентностью и достаточным опытом в вопросах хирургического лечения опухолей проксимальных желчных протоков.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Проведен комплексный анализ влияния клинико-морфологических факторов на отдаленные результаты хирургического лечения, а также установлены их корреляционные связи с молекулярными факторами.

Предложена катетер-направленная биопсия с последующей молекулярной диагностикой и составлением прогноза, которая позволяет получить достаточно биопсийного материала для выполнения не только морфологического, но и иммуногистохимического анализа.

Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов различных вариантов резекции печени и желчных протоков.

Изложены научно обоснованные критерии оценки радикальности операции, основанные на установленном факте прямой зависимости выживаемости от количества морфологических факторов риска.

Созданы нелинейные шкалы, которые позволяют составить индивидуальный прогноз как до проведения операции, так и после нее.

Создана концепция хирургического лечения на основе взвешенного подхода к выбору варианта резекции, новой оценке радикальности операций и составлению персонального прогноза заболевания.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано на основе данных, полученных в проспективном исследовании, что среди «клинических» факторов риска только стадия заболевания по TNM достоверно влияет на выживаемость пациентов. Среди «морфологических» факторов лимфососудистая инвазия и наличие клеток в крае резекции являются значимыми факторами риска. N-cadherin и COX2 имеют достоверные корреляционные связи с выживаемостью и могут служить маркерами опухолевой прогрессии. Катетер-направленная биопсия является высокоточным методом диагностики и позволяет получить достаточное количество материала для проведения гистологического исследования. Выбор варианта резекции печени и желчных протоков зависит от типа и стадии заболевания. 5-летняя выживаемость при операциях с «негативным» краем резекции составляет 32%, при операциях с «положительным» краем не превышает 10%. Выбор правосторонней или левосторонней гемигепатэктомии зависит от результатов интраоперационной биопсии краев желчного протока, а также «технических» возможностей выполнения резекции. Отдаленные результаты резекций печени и желчных протоков не зависят от резекции I сегмента печени, за исключением случаев опухолевой инвазии в него. Радикальными операциями могут считаться только резекции печени и желчных протоков со статусом R0 (количество факторов риска R0, 100% 5-летняя выживаемость), к условно радикальным операциям относят резекции R1 (количество факторов риска R+1, R+2, 100% 5-летняя выживаемость), резекции со статусом R1+ (количество факторов R+3-7) являются нерадикальными с достоверным плохим прогнозом. Индивидуальные прогностические шкалы основаны на комплексной оценке факторов риска с учетом значимости каждого из них. Диагностическая точность метода составляет 89,5%. В связи с составлением прогноза в индивидуальном порядке возможен рациональный выбор варианта хирургического лечения, дифференциаль-

ный подход к отбору пациентов на операцию, что обеспечивает максимально эффективное лечение опухолей проксимальных желчных протоков.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что катетер-направленная биопсия применяется в сложных диагностических случаях, а также с целью молекулярного исследования с последующим составлением прогноза. Новые критерии радикальности операции используются для оценки отдаленных результатов хирургических вмешательств и последующего лечения. Изолированные резекции желчных протоков производят при I-II типах по Bismuth-Corlette (I-II стадиях по TNM), большие резекции печени и желчных протоков показаны при III-IV типах (III-IV стадиях). Выполнение интраоперационной биопсии краев желчного протока является обязательной манипуляцией. Резекция I сегмента печени выполняется только в случае факта подтверждения его инструментального и интраоперационного поражения. Способ паренхимосохраняющей расширенной гемигепатэктомии можно применять у пациентов с небольшими функциональными резервами печени, что снижает риск развития пострезекционной печеночной недостаточности. Новые прогностические системы используют для дифференцированного подхода к тактике и выбору варианта хирургического лечения. Пациентам с резектабельной опухолью, но с прогнозом выживаемости менее 1 года показано хирургическое лечение совместно с неoadьювантной терапией. Пациентам с резектабельной опухолью и прогнозируемой выживаемостью от 1 до 2 лет – хирургическое лечение совместно с адьювантной терапией. Пациентам с прогнозируемой выживаемостью более 2 лет может быть проведено только хирургическое лечение.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Выполнено ретроспективное одноцентровое исследование после одобрения его дизайна Локальным этическим комитетом. Для составления прогноза отдаленных результатов было проведено проспективное исследование. Учитывая редкость заболевания, обращает на себя внимание большой клинический материал, накопленный в одном центре. Работа основывается на принципах доказательной медицины с использованием современных методов диагностики и лечения. Заключение базируются на обобщении передового опыта хирургического лечения опухолей проксимальных желчных протоков. Используются современные методики сбора и обработки данных, включая современные методы статистического анализа, позволившие обосновать научные положения, вытекающие из результатов исследования. Достаточное количество объектов исследования дало возможность получить достоверные результаты.

Личный вклад соискателя состоит в том,

что настоящее исследование выполнено лично соискателем на основе анализа отдаленных результатов хирургического лечения 75 пациентов с опухолями проксимальных желчных протоков. Автором четко определены критерии включения и исключения из исследования, сформирована достаточная группа исследуемых пациентов. Автором предложена новая методика взятия биопсии с последующей молеку-

лярной диагностикой и составлением прогноза с помощью системы TurboHawk. Разработаны расширенные критерии и система оценки радикальности операции, которая позволяет достоверно оценивать отдаленные результаты оперативного лечения. Предложены оригинальные нелинейные прогностические шкалы, что позволяет выбирать оптимальный вариант комбинированного лечения. Автором предложена новая методика паренхимосохраняющей расширенной гемигепатэктомии, позволяющая проводить операции у пациентов с небольшими функциональными резервами печени. Это снижает риск развития пострезекционной печеночной недостаточности. Разработан алгоритм хирургического лечения с учетом персонифицированного прогноза, позволяющий избежать необоснованной большой операции и обеспечить максимально эффективное лечение. Автор провел статистический анализ и дал научную интерпретацию полученных данных, предложена новая концепция хирургического лечения и прогноза опухолей проксимальных желчных протоков.

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях: XXII Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ 7-9 сентября 2015 года, г. Ташкент, Республика Узбекистан; XII Съезде хирургов России 5-10 октября 2015 г., г. Ростов-на-Дону, Россия. XIX Российском онкологическом Конгрессе 17-19 ноября 2015 г., Москва, Россия; XII Международном Конгрессе ИНРВ 20-23 апреля 2016 г., г. Сан-Паулу, Бразилия; XI Всероссийском национальном Конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология–2017» 23-25 мая 2016 г., г. Москва, Россия; XXIII Международном

Конгрессе Ассоциации гепатопанкреато-билиарных хирургов стран СНГ 14-16 сентября 2016 г., г. Минск, Республика Беларусь; 2-й Всероссийской конференции с международным участием "Новые технологии в хирургии", 7-8 октября 2016 г., г. Москва, Россия; 12 международном Конгрессе Е-АНРВА 22-27 мая 2017 г., г. Майнц, Германия; Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Печень, поджелудочная железа. Хирургические, трансплантационные и клеточные технологии лечения» 26-27 мая 2017 г., г. Нижний Новгород, Россия; XXIV Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреато-билиарных хирургов стран СНГ 19-22 сентября 2017 г., г. Санкт-Петербург, Россия; Всероссийском научно-практическом симпозиуме «Современные технологии в хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны» 6 декабря 2017 г., Москва, Россия; Общероссийском хирургическом форуме-2018 с международным участием 3-6 апреля 2018 г., г. Москва, Россия; XIII Международном Конгрессе ИНРВ 4-7 сентября 2018 г., г. Женева, Швейцария.

С непосредственным участием автора подготовлены все публикации по выполненной работе. Материалы, результаты и выводы работы полностью отражены в 16 научных публикациях, рецензируемых ВАК. Выводы диссертации обоснованы, вытекают из содержания работы и не вызывают сомнения. Первичный материал, представленный диссертантом, соответствует объему выполненных исследований. Акт проверки первичного материала изучен, является достоверным.

Внедрение полученных результатов.

Научные результаты и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и применяются в 2 абдоминальном отделении ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского», а также практическую работу медицинских учреждений г. Москвы.

На заседании 16 мая 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Коваленко Юрию Алексеевичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.17 –хирургия, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 21, против – «1», недействительных бюллетеней не было.

Председатель

диссертационного совета,

академик РАН

Амиран Шотаевич Ревিশвили

Ученый секретарь диссертационного

совета, доктор медицинских наук



Сергей Викторович Сапелкин

«16» мая 2019 г.