

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.044.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМ. А.В.ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № 18-2022

Решение диссертационного совета от 20 апреля 2023 г., № 21-2023-з
о присуждении Гурмикову Беслану Нуралиевичу, гражданину Российской
Федерации, учёной степени доктора медицинских наук

Диссертационная работа «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости» по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) принята к защите 13 января 2023 года (протокол ДС-02-2023-п) диссертационным советом 21.1.044.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «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 совета № 105/нк от 11.04.2016 г. (№ 2249-1543 от 09 ноября 2007 г.).

Соискатель Гурмиков Беслан Нуралиевич, 1984 г.р., в 2007 г. с отличием окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» по специальности «лечебное дело». С 2007 по 2009 г. обучался в клинической ординатуре по специальности «Хирургия», а с 2010 по 2013 г. - в заочной аспирантуре по специальности «Хирургия» на базе того же университета. В июле 2013 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В 2018 году присвоено ученое звание доцента по

специальности «Хирургия». С 2018 по 2022 г. работал в должности старшего научного сотрудника и врача-хирурга в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневого» Минздрава России. С 2022 г. и по настоящее время - заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневого» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневого» Минздрава России.

Научные консультанты:

Чжао Алексей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургической клиники Европейского медицинского центра;

Грицкевич Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, главный онколог, заведующий урологическим отделением ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М.Гранова» Минздрава России;

Восканян Сергей Эдуардович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России;

Рябов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по хирургии Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их научной компетентностью и достаточным опытом в вопросах диагностики и тактики хирургического лечения пациентов с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны, опухолями печени и желчных протоков.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) в своём отзыве, подписанном главным научным сотрудником отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии, д.м.н., профессором Ахаладзе Г.Г. и утвержденным директором ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, д.м.н., профессором, академиком РАН Солодкий В.А, указало, что данная работа является завершённым научно-квалификационным трудом. По актуальности темы, уровню организации научного исследования, научной новизне и значимости результатов для практического здравоохранения диссертация Гурмикова Беслана Нуралиевича на тему «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости» полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а ее автор Гурмиков Б.Н. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

На автореферат диссертации поступил положительный отзыв от доктора медицинских наук, заведующего отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ Тавобилова Михаила Михайловича. Отзыв не имеет критических замечаний.

Соискатель по теме диссертационной работы имеет 19 научных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией РФ, 1 патент на изобретение, 4 статей в журналах, входящих в реферативную базу данных SCOPUS.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Внутривенечный холангиоцеллюлярный рак: диагностика и лечение. // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2018. — №23(4). — С.108-117.

2. Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Молекулярно-генетические аспекты внутривенечного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы. // *Успехи молекулярной онкологии*. 2019. — №6(1). — С.37-43.

3. Гурмиков Б.Н., Вишневский В.А., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. Отдаленные результаты хирургического лечения внутривенечного холангиоцеллюлярного рака. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020. — №5. — С.5-11.

4. Гурмиков Б.Н., Калинин Д.В., Никитин И.Г., Жинжило Т.А., Шипилова А.Н., Чжао А.В. Частота и влияние мутации гена KRAS на выживаемость больных после хирургического лечения внутривенечного холангиоцеллюлярного рака. // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020. — №27(2). — С.59-69.

5. Гурмиков Б.Н., Никитин И.Г., Жинжило Т.А., Калинин Д.В., Чжао А.В. Анализ мутации генов IDH1/2 и оценка их влияния на отдаленные исходы после хирургического лечения у пациентов с внутривенечным холангиоцеллюлярным раком. // *Высокотехнологическая медицина*. 2020. — №7(1). — С.32-40.

6. Чжао А.В., Гурмиков Б.Н., Вишневский В.А., Олифир А.А., Гаврилов Я.Я., Маринова Л.А., Усмонов У.Д. Двухэтапная резекция печени при внутривенечном холангиоцеллюлярном раке. // *Анналы хирургической гепатологии*. 2020. — №25(1) — С.106-112.

7. Гурмиков Б.Н., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Радиочастотная абляция при внутривенечном холангиоцеллюлярном раке (клиническое наблюдение). // *Анналы хирургической гепатологии*. 2020. — №25 (3). — С.142-148.

8. Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Пайчадзе А.А., Маринова Л.А., Грицкевич А.А., Чжао А.В. Отдаленные результаты хирургического лечения

внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака в зависимости от мутационного статуса опухоли. // Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2021. — №10(6). — С.6-13.

9. Печетов А.А., Чжао А.В., Рагимов Ш.В., Волчанский Д.А., Маков М.А., Гурмиков Б.Н. Торакоскопическая метастазэктомия - метод выбора в этапном лечении диссеминированного холангиоцеллюлярного рака. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. — №10(2). — С.39-43.

10. Грицкевич А.А., Гурмиков Б.Н., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Пайчадзе А.А., Чжао А.В. Холангиоканцерогенез и таргетная терапия холангиокарциномы // Медицинский совет. 2021. — №20. — С.101-109.

11. Bunyatov T., Zhao A., Kovalenko J., Gurmikov B., Vishnevsky V. Personalised approach in combined treatment of cholangiocarcinoma: A case report of healing from cholangiocellular carcinoma at stage IV. // Journal of Gastrointestinal Oncology. 2019. — №10(4). — P. 815-820.

12. Kovalenko Y.A., Zharikov Y.O., Konchina N.A., Gurmikov B.N., Marinova L.A., Zhao A.V. Perihilar cholangiocarcinoma: A different concept for radical resection. // Surgical Oncology. 2020. — №33. — P. 270-275.

13. Коваленко Ю.А., Гурмиков Б.Н., Олифир А.А., Чжао А.В. Способ определения выживаемости больных с внутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком в послеоперационном периоде, 2021; патент на изобретение: № 2773252.

14. Kovalenko Y.A., Zharikov Y.O., Kiseleva Y.V., Goncharov A.B., Shevchenko T.V., Gurmikov B.N., Kalinin D.V., Zhao A.V. Rare primary mature teratoma of the liver: a case report. // World Journal of Hepatology. 2021. — №13(12). — P. 2192-2200.

15. Айвазян Х.А., Гурмиков Б.Н., Анвари Р.О., Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Глотов А.В., Широков В.С., Маринова Л.А., Кадырова М.В., Мальшенко Е.С., Чжао А.В. Холангиобластная карцинома печени. //Анналы хирургической гепатологии. 2022. — № 27 (4). — P.125–134.

16. Gurmikov B., Kovalenko Y., Goncharov A., Chzhao A. Clinical and molecular genetic prognosis factors after surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. // НРВ. 2022. — V. 24. — Suppl. 1., S.146.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

определены наиболее значимые клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы, влияющие на выживаемость больных после проведенного хирургического лечения по поводу внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака;

изучено положение о том, что наличие определенных генетических альтераций, выявленных в результате молекулярно-генетического исследования, ассоциировано с исходом комбинированного лечения (отдаленные результаты) и прогнозом у пациентов с внутripеченочным холангиоцеллюлярным раком, определены генетические маркеры (мутации) благоприятного и неблагоприятного прогноза;

доказано, что клинико-морфологическими критериями, достоверно влияющими на отдаленные результаты комбинированного лечения внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака, являются состояние края резекции (статус R), метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, периневральная инвазия, инвазия в капсулу печени, возраст и проведение полихимиотерапии; размер опухоли, микрососудистая инвазия, степень дифференцировки опухоли не оказали влияния на отдаленные результаты лечения пациентов с внутripеченочным холангиоцеллюлярным раком.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана выраженная гетерогенность внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака по мутационному статусу;

изложена гипотеза, дополняющая представление о холангиоканцерогенезе внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака, основанная на высоком содержании трансформирующего фактора роста (TGF- β) в сыворотке крови у

подавляющего большинства больных (63%) с рецидивом опухоли после хирургического лечения;

раскрыт механизм существующих противоречий, наблюдаемого у части больных, а именно короткого безрецидивного периода при R0 резекциях и длительного анамнеза при R1 резекциях, что определяется биологическими особенностями опухоли;

изучено влияние различных генетических альтераций, выявленных в результате молекулярно-генетического исследования на отдаленные результаты и прогноз внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака; мутации в генах *IDH1/2* в российской популяции были ассоциированы с более благоприятным прогнозом, в то же время пациенты с выявленными мутациями в гене *MET* входят в группу риска в плане раннего рецидива заболевания и неблагоприятного прогноза; мутации в гене *KRAS* не оказали негативного влияния на прогноз;

проведена модернизация существующего стандартного послеоперационного ведения больных внутриспеченочным холангиоцеллюлярным раком путем прогнозирования выживаемости, основанного на значимых клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторах.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана и внедрена в клиническую практику прогностическая шкала на основании клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов, которая позволяет выделить группы пациентов с более неблагоприятным прогнозом после хирургического лечения и персонализировать тактику ведения конкретного пациента в послеоперационном периоде;

определена важность прогнозирования течения заболевания в послеоперационном периоде, которое должно быть основано не только на общепринятых клинико-морфологических факторах, но и учитывать молекулярно-генетические характеристики опухоли; выявление после радикального хирургического лечения мутации гена *MET* в опухоли, как фактора

неблагоприятного прогноза, необходимо учитывать при обследовании больного в послеоперационном периоде и коррекции противоопухолевого лечения;

создана система практических рекомендаций – расширение объема удаляемой паренхимы печени при данной опухоли не улучшает отдаленные результаты хирургического лечения; объем удаляемой паренхимы печени при внутripеченочном холангиоцеллюлярном раке определяется не размером опухоли, а ее локализацией; при локализации опухоли в центральных сегментах печени с вовлечением секторальных сосудисто-секреторных элементов показано выполнение гемигепатэктомии; при периферической локализации опухоли без вовлечения секторальных сосудисто-секреторных элементов сегменториентированная резекция печени является радикальным оперативным вмешательством.

Оценка достоверности результатов исследования выявила что:

достоверность диссертационной работы и обоснованность выводов обусловлены правильно сформированным дизайном исследования, а также достаточной выборкой клинического материала, которая включила 79 пациента с внутripеченочным холангиоцеллюлярным раком. Исследование основывается на принципах доказательной медицины с использованием современных методов диагностики и лечения. 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:

автором выполнен анализ результатов комбинированного лечения 79 больных внутripеченочным холангиоцеллюлярным раком. Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие при обследовании пациентов, выполнении хирургических вмешательств, проводил предоперационную подготовку, наблюдал больных в послеоперационном периоде, собирал данные в отдаленном периоде. Подавляющее большинство хирургических вмешательств выполнено при непосредственном участии автора.

Основные положения и материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: I Всероссийской мультимедийной конференции «Медицина высоких технологий». Комбинированная терапия злокачественных опухолей печени 17 ноября 2020 г., г. Москва, Россия; II Всероссийской мультимедийной конференции «Медицина высоких технологий». Комбинированное лечение билиарного рака и секция по криотехнологиям в медицине «Управляя холодом» 9 июня 2021 г., г. Москва; Заседании Московского эндоскопического общества №167 21 апреля 2021 г., г. Москва, Россия; XXVIII Международном Конгрессе Ассоциации гепатобилиарных хирургов. Актуальные проблемы гепатобилиарной хирургии 23-24 сентября 2021г, г. Ростов-на-Дону, Россия; 5th International Congress of Living Donor liver Transplantation Group and 21st Postgraduate Course of the VNBPS, 15-16 October 2021, Brussels, Belgium; Международной конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Канцерпревенция», 21-22 мая 2021 г., г. Нур-Султан, Казахстан; VII Конгрессе хирургов Казахстана с Международным участием «Хирургия: вчера, сегодня, завтра» 30 сентября – 1 октября 2021, г. Алматы, Казахстан; Межрегиональной научно-практической конференции «Комбинированное лечение солидных опухолей. Холангиоцеллюлярная карцинома и не только» 13 мая 2022 г., г. Нижний Новгород, Россия; Международной научно-практической конференции «Регенеративная медицина: интеграция хирургии и морфологии» 27 мая 2022 г., г. Воронеж, Россия.

Выводы диссертации обоснованы, вытекают из содержания работы и не вызывают сомнения. Первичный материал, представленный диссертантом, соответствует объёму выполненных исследований. Акт проверки первичного материала изучен, является достоверным. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 87,06%.

Внедрение полученных результатов

Основные результаты диссертационной работы внедрены в практику онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, а также включены в программу обучения ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и кафедры неотложной и общей хирургии

им. А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

На заседании 20 апреля 2023 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы присудить Гурмикову Беслану Нуралиевичу учёную степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 10 докторов наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) и 4 доктора наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета (30 - основной состав совета, 4 - введенные члены совета на разовую защиту с правом решающего голоса), проголосовали: «за» - 26, «против» – нет, недействительных бюллетеней не было.

«20» апреля 2023 г.

Председатель
диссертационного совета,
академик РАН

Амиран Шотаевич Ревিশвили

Учёный секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук



Сергей Викторович Сапелкин