

## ПРОТОКОЛ № 8

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 7 марта 2019 года.

### ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — заместитель председателя
2. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богуш Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бочарова О.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
5. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
6. Гарин А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
8. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Жордания К.И., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
10. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
12. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
13. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
14. Лактионов К.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
15. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
16. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Поддубная И.В., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

### ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Ястребовой Елены Вячеславовны на тему «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология;

2. Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Кулаги Андрея Владимировича на тему: «Тактика локального лечения метастатического поражения позвоночника у больных с неблагоприятным онкологическим прогнозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.;

3. Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Галембиковой Айгуль Рафиковны «Механизмы чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

4. Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Гасанбековой Заремы Абдулмеджидовны «Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

5. Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Киселевой Марины Петровны «Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

#### I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Ястребовой Елены Вячеславовны на тему «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология

#### **Научные руководители:**

Котельников Алексей Геннадьевич, профессор, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической

онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделение хирургическое № 7 (опухолей печени и поджелудочной железы), ведущий научный сотрудник.

Поликарпова Светлана Борисовна, доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лечебный факультет, кафедра онкологии, профессор.

**Официальные оппоненты:**

Вишневский Владимир Александрович, профессор, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение хирургии печени, желчных протоков и поджелудочной железы центра абдоминальной хирургии, заведующий;

Ахаладзе Гурам Германович, профессор, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел хирургии и хирургических технологий в онкологии, главный научный сотрудник

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Сидоровым Дмитрием Владимировичем, доктором медицинских наук, заведующим абдоминальным хирургическим отделением и утвержденном Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, профессором РАН, доцентом, первым заместителем генерального директора, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016

года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского». Отзыв подписан руководителем отделения абдоминальной хирургии, доктором медицинских наук, профессором Лобаковым Александром Ивановичем. В отзыве указано, что диссертация Ястребовой Е.В. является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором научных исследований и разработок содержится решение актуальной научной и практической задачи, направленной на улучшение лечения больных раком большого дуоденального сосочка за счет оптимизации выбора варианта лечебного воздействия с учетом факторов прогноза и в зависимости от патоморфологического типа опухоли, по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует всем требованиям п 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан научным сотрудником хирургического отделения № 6 (абдоминальной онкологии) торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, кандидатом медицинских наук Шаленковым Василием Александровичем. В отзыве указано, что диссертационная работа Ястребовой Е.В. является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, которая

посвящена актуальной научной и практической задаче онкологии, направленной на улучшение лечения больных раком большого дуоденального сосочка. По актуальности, объему и уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Ястребовой Е.В. соответствует всем требованиям п 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек присутствовало 17 человек, роздано 17 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 0, оказалось в урне — 17. При вскрытии урны «за» проголосовало 17, «против» нет, недействительных — нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Ястребовой Елене Вячеславовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Ястребовой Е.В. прилагается).

#### II. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о приеме к защите диссертации Кулаги Андрея Владимировича на тему: «Тактика локального лечения метастатического поражения

позвоночника у больных с неблагоприятным онкологическим прогнозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

Принять к официальной защите диссертацию Кулаги Андрея Владимировича на тему: «Тактика локального лечения метастатического поражения позвоночника у больных с неблагоприятным онкологическим прогнозом».

**Официальными оппонентами** утвердить:

Тепляков Валерий Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Семенов Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы».

В качестве **ведущего учреждения** рекомендуется московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защиту диссертации запланировать на июнь 2019 г.

Разрешить публикацию автореферата на правах рукописи, рассылку автореферата по утвержденному списку.

### III. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Галембиковой Айгуль Рафиковны «Механизмы чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Галембиковой А.Р. «Механизмы чувствительности клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей к ингибиторам ДНК-топоизомеразы II типа».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

— д.б.н., профессора, Красильникова М.А.

— д.б.н. Глушанковой Н.А.

— д.м.н., профессора Гурцевича В.Э.

### IV. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и создании экспертной комиссии по диссертации Гасанбековой Заремы Абдулмеджидовны «Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Гасанбековой З.А. «Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей».

2. Создать экспертную комиссию в составе:

— д.м.н., профессора Жордания К.И.

- д.м.н., профессора Гарина А.М.
- д.м.н., профессора Вашакмадзе Л.А.

#### V. СЛУШАЛИ:

Обсуждение вопроса о принятии диссертации к предварительному рассмотрению и созданию экспертной комиссии по диссертации Киселевой Марины Петровны «Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

(голосование-единогласно)

1. Принять к предварительному рассмотрению диссертацию Киселевой М.П. «Новые N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов: противоопухолевые свойства и механизм действия».
2. Создать экспертную комиссию в составе:
  - Д.б.н., профессора Красильникова М.А.
  - Д.б.н., профессора Богуш Т.А.
  - Д.б.н., профессора Бочаровой О.А.

Заместитель председателя

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Б.К. Поддубный

07 марта 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.017.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

дата защиты 7 марта 2019 г., протокол № 8

О присуждении Ястребовой Елены Вячеславовне, гражданину Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 6 декабря 2018 года, протокол №39 диссертационным советом Д001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Ястребова Елена Вячеславовна, 1981 года рождения, в 2014 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

С 2015 по 2018 гг. обучалась в аспирантуре по специальности 14.01.12 – онкология на кафедре онкологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

В настоящий момент не работает.

Диссертация выполнена в на базе кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) и отделения хирургического № 7 (опухолей печени и поджелудочной железы) научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

**Научные руководители:**

Котельников Алексей Геннадьевич, профессор, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделение хирургическое № 7 (опухолей печени и поджелудочной железы), ведущий научный сотрудник;

Поликарпова Светлана Борисовна, доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лечебный факультет, кафедра онкологии, профессор.

**Официальные оппоненты:**

Вишневский Владимир Александрович, профессор, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, центр абдоминальной хирургии, отделение хирургии печени, желчных протоков и поджелудочной железы, заведующий;

Ахаладзе Гурам Германович, профессор, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел хирургии и хирургических технологий в онкологии, главный научный сотрудник

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Сидоровым Дмитрием Владимировичем, доктором медицинских наук, заведующим абдоминальным хирургическим отделением и утвержденном Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, профессором РАН, доцентом, первым заместителем генерального директора, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Соискатель имеет 24 научные публикации, из них по теме диссертации 15, из них 4 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Патютко Ю.И. Лечение больных раком большого дуоденального сосочка/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Е.А. Мороз, Н.Е. Кудашкин, Е.В. Ястребова//. *Анналы хирургии.* – 2016. - 21 (1-2). – С. 74-81.

2. Патютко Ю.И. Рак большого дуоденального сосочка: лечение и прогноз/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Н.Е. Кудашкин, А.Н. Поляков, Е.А. Мороз, Е.В. Ястребова.// *Анналы хирургической гепатологии.* – 2016. - 21 (4). – С. 84-92.

3. Патютко Ю.И. Хирургия протокового рака поджелудочной железы/ Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, Е.В. Ястребова, И.С. Проскуряков, А.А. Пономаренко, Н.Е. Кудашкин, Е.А. Мороз, С.Б. Поликарпова.// *Анналы хирургической гепатологии.* – 2017. - 22 (4). – С.18-30.

4. Ястребова Е.В. Результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка/ Е.В. Ястребова, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко, С.Б. Поликарпова, Е.А. Мороз, И.С. Базин, Н.Е. Кудашкин// *Медицинский алфавит (серия «Диагностика и онкотерапия»)* — 2018. — т 2. - №29 (366). – С.32-37.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского». Отзыв подписан руководителем отделения абдоминальной хирургии, доктором медицинских наук, профессором Лобаковым Александром Ивановичем. В отзыве указано, что диссертация Ястребовой Е.В. является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором научных исследований и разработок содержится решение актуальной научной и практической задачи, направленной на улучшение лечения больных раком большого дуоденального сосочка за счет оптимизации выбора варианта лечебного воздействия с учетом факторов прогноза и в зависимости от патоморфологического типа опухоли, по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует всем требованиям п 9

«Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Отзыв подписан научным сотрудником хирургического отделения № 6 (абдоминальной онкологии) торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, кандидатом медицинских наук Шаленковым Василием Александровичем. В отзыве указано, что диссертационная работа Ястребовой Е.В. является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальной научной и практической задаче онкологии, направленной на улучшение лечения больных раком большого дуоденального сосочка. По актуальности, объему и уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Ястребовой Е.В. соответствует всем требованиям п 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации.** Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный

своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований:

**Разработана** новая научная идея и методика индивидуального подхода к лечению больных раком большого дуоденального сосочка (БДС), разработан алгоритм определения патоморфологического типа рака БДС. На основе однофакторного и многофакторного анализа прогностической значимости демографических, патоморфологических, клинических и лабораторных факторов разработана шкала отдалённого прогноза больных раком большого дуоденального сосочка.

**Предложены** оригинальные суждения по заявленной тематике, на основании которых был разработан подход к лечению больных раком большого дуоденального сосочка.

**Доказано**, что панкреатикогастроанастомоз является наиболее безопасным видом соустья с поджелудочной железой для профилактики развития панкреонекроза. Показано, что данные дооперационной ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы, выявляя степень выраженности панкреофиброза, помогают в выборе соустья между поджелудочной железой и пищеварительным трактом во время операции и позволяют прогнозировать послеоперационные осложнения, ограничивающие проведение адьювантной химиотерапии, когда это необходимо. Показано, что хирургическое лечение больных панкреато-билиарным типом рака БДС вне зависимости от адьювантной химиотерапии характеризуется достоверно худшими показателями общей 5-тилетней выживаемости и медианой общей выживаемости (39+8% и 37 мес) по сравнению с аналогичными показателями при интестинальном типе рака БДС (69+7% и 110 мес). Доказано, что при панкреато-билиарном типе рака БДС комбинированное лечение с адьювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости (3-хлетняя – 65+ 15%, медиана 37 мес),

достоверно превышающие таковые ( 49+8% и 35 мес) после хирургического лечения.

**Введены** понятия «мягкой» и «жесткой» паренхимы поджелудочной железы и определена граница между ними по данным ультразвуковой эластометрии. Осуществлен выбор метода лечения больных раком БДС в зависимости от патоморфологического типа опухоли.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

в диссертации **доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о клинических проявлениях рака большого дуоденального сосочка.

Определено, что стандартная панкреатодуоденальная резекция, выполняемая с адекватным объёмом нейро- и лимфодиссекции в достаточной степени обеспечивает профилактику локорегионарного рецидива и не приводит к ухудшению функционального статуса, исключая проведение адъювантной химиотерапии, что в конечном счёте оказывает главное влияние на показатели выживаемости.

Показано, что данные дооперационной ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы, выявляя степень выраженности панкреофиброза, помогают в выборе соустья между поджелудочной железой и пищеварительным трактом во время операции и позволяют прогнозировать послеоперационные осложнения, ограничивающие проведение адъювантной химиотерапии, когда это необходимо.

Установлено, что в случаях трудностей дифференциальной патоморфологической диагностики основных типов рака большого дуоденального сосочка показано иммунофенотипирование опухоли, что позволяет выбрать тот или иной вариант профилактической химиотерапии.

Разработанная шкала отдалённого прогноза, наряду с предложенной схемой комбинированного лечения, обеспечивает наилучшие показатели выживаемости больных раком большого дуоденального сосочка.

**Изложены** убедительные доказательства того, что больные панкреато-билиарным типом рака БДС, получившие адъювантную химиотерапию после проведенного хирургического, лечения имели преимущество по сравнению с такими же больными, получавшими только хирургическое лечение.

**Раскрыты** основные преимущества формирования панкреатикогастроанастомоза, проведения предоперационной ультразвуковой эластометрии, определения гистоморфологического типа рака БДС и проведения адъювантной химиотерапии у больных панкреато-билиарным типом рака БДС.

**В данной работе изучены** непосредственные результаты хирургического лечения больных раком БДС, проведено сравнение с больными раком головки поджелудочной железы, дистального отдела холедоха и двенадцатиперстной кишки. Показано, что хотя разницы в уровне осложнений между основной группой и группами сравнения не было, частота осложнений со стороны культи поджелудочной железы и панкреато(тико-)дигестивного соустья была наивысшей после гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) по поводу рака БДС и дистального отдела холедоха. Проведена оценка «мягкости» паренхимы поджелудочной железы и определена граница между «мягкой» и «твердой» паренхимой по данным ультразвуковой эластометрии, равная 1,77 м/с. Выявлены два гистоморфологических типа экзокринного рака большого дуоденального сосочка по данным световой микроскопии и проведенного иммуногистохимического исследования. Проведена подробная сравнительная характеристика двух типов рака БДС и выявлены особенности каждого типа, разработан алгоритм их определения. Проведен однофакторный и многофакторный анализ основных демографических, патоморфологических и клинических характеристик, на основании которого разработана шкала отдаленного прогноза с целью оптимизации тактики лечения.

**Проведена модернизация** алгоритма лечения больных резектабельным раком большого дуоденального сосочка в зависимости от патоморфологического типа опухоли и «мягкости» паренхимы поджелудочной железы.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается следующим:**

**Разработаны и внедрены** новые подходы к лечению больных раком большого дуоденального сосочка, позволяющие снизить частоту развития осложнений со стороны культы поджелудочной железы и улучшить выживаемость.

**Определены** перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода к лечению больных резектабельным раком большого дуоденального сосочка.

**Созданы и представлены** алгоритм определения гистоморфологического типа рака большого дуоденального сосочка, критерии определения «мягкости» паренхимы поджелудочной железы, шкала отдаленного прогноза.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

**Теория** построена на известных проверенных данных, о том, что панкреонекроз, несостоятельность соустья с ПЖ, панкреатический свищ, после гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) у больных раком БДС, возникающие по данным мировой литературы у 50% оперированных, остаются ведущими осложнениями, приводящими к увеличению уровня развития осложнений и смерти в послеоперационном периоде, койко-дней и затрат на лечение (Capretti G, Juntao Dai, Smits F. Jasmijn, Fuks David, McMillan MT, Vallance Abigail E). Это заставляет искать различные пути снижения риска таких осложнений: выбор различных видов анастомозов на реконструктивном этапе с поджелудочной железой (Hallet Julie, Karavias D. D., Papalamprosa A., Kitahata Yuji), изменение тактики периоперационного ведения больных (Ахтанин Е.А., Kulemann Birte, Downs-Canner S.) с учетом существования 2 гистоморфологических типов рака БДС, имеющих свои характерные особенности,

различное клиническое течение и разный прогноз (Neoptolemos J.P., Fisher H.P., Zhou H.).

**Идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. Долгое время стандартом лечения больных раком большого дуоденального сосочка являлась гастропанкреатодуоденальная резекция. Химиотерапия не применялась. Однако было отмечено, что прогноз больных резко отличался. Часть больных умирали в течение 1 года, другие же жили в течение 10 и более лет после операции. В последние годы выявлено, что рак БДС является гетерогенной по своим патоморфологическим, включая иммунофенотипические, проявлениям опухоль. Можно выделить, как минимум, 2 типа рака: интестинальный и панкреато-билиарный. Тем не менее, иммунофенотипирование этих опухолей пока не доказало своего прогностического значения. Большинство патоморфологических и клинических факторов прогноза оцениваются неоднозначно, а в ряде случаев противоречиво. Особую остроту сейчас приобретает вопрос о целесообразности адьювантного лечения, препятствием к которому может стать высокий уровень послеоперационных осложнений. Учитывая последнее, первостепенным становится определение дооперационной эластометрии как предиктора осложнений со стороны культы поджелудочной железы после операции.

Таким образом, до сих пор существует много вопросов к усовершенствованию подходов к лечению рака большого дуоденального сосочка, что свидетельствует об актуальности планируемого исследования.

**Установлено,** что панкреатикогастроанастомоз является наиболее безопасным видом соустья с поджелудочной железой для профилактики развития панкреонекроза. Показано, что данные дооперационной ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы, выявляя степень выраженности панкреофиброза, помогают в выборе соустья между поджелудочной железой и пищеварительным трактом во время операции и позволяют прогнозировать послеоперационные осложнения. Показано, что хирургическое лечение больных

панкреато-билиарным типом рака БДС вне зависимости от адъювантной химиотерапии характеризуется достоверно худшими показателями общей 5-летней выживаемости и медианой общей выживаемости по сравнению с аналогичными показателями при интестинальном типе рака БДС. Доказано, что при панкреато-билиарном типе рака БДС комбинированное лечение с адъювантной химиотерапией обуславливает показатели общей выживаемости, достоверно превышающие таковые после хирургического лечения. Выявлены независимые факторы прогноза на основании многофакторного анализа.

**Использованы** современные методики обработки информации; в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан исследуемых признаков, построение кривых дожития по методу Каплана-Майера, а также сравнительный анализ качественных признаков с использованием критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера для малых выборок; сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проводился с использованием лог-рангового критерия и Cox's F теста; различия между группами по каждому признаку считались статистически значимыми при значении  $p \leq 0,05$ ; статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10.

**Личный вклад соискателя состоит** в планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о 253 больных резектабельным раком большого дуоденального сосочка, 410 больных раком головки поджелудочной железы, дистального отдела холедоха и двенадцатиперстной кишки (группа сравнения), а также 61 больного различными опухолями билиопанкреатодуоденальной области, оперированных в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции, которым на предоперационном этапе была выполнена ультразвуковая эластометрия. С учетом выполненного пересмотра операционного материала и проведенного иммуногистохимического исследования проанализировано 142 пациента, из которых 6 были исключены из анализа в связи с наличием у них нейроэндокринной опухоли. 9 больных умерли

в раннем послеоперационном периоде и также были исключены из анализа. Оставшиеся 127 больных согласно проведенному лечению были разделены на 4 основные группы. Результаты об эффективности различных методов лечения были определены с помощью статистического анализа. Все больные получали лечение в хирургическом отделении № 7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

**Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается построением работы по традиционному плану.** Поставленная цель по улучшению непосредственных и отдаленных результатов достигнута, что подтверждается статистически значимо меньшей частотой развития панкреонекроза у пациентов с сформированным панкреатикодигестивным анастомозом по сравнению с панкреатодигестивным соустьем (4% и 18%, соответственно,  $p=0,02$ ), панкреатикогастро- по сравнению с панкреатоэнтероанастомозом (1% и 22%, соответственно,  $p=0,001$ ), панкреатикогастро- по сравнению с панкреатикоэнтероанастомозом (1% и 8%, соответственно,  $p=0,01$ ), меньшим уровнем осложнений со стороны культи поджелудочной железы при «твердой» ее паренхиме по сравнению с «мягкой» (18% и 42 %, соответственно,  $p = 0,036$ ), а также увеличением медианы выживаемости при проведении комбинированного лечения независимо от типа опухоли по сравнению с только хирургическим лечением (60 и 52 месяца, соответственно,  $p = 0,00001$ ). Автором показано, что выживаемость статистически достоверно лучше в группе комбинированного лечения по сравнению с только хирургическим лечением у больных панкреато-билиарным типом рака БДС (1- летняя 100% и 73+7%, 3-х летняя 65+15% и 49+8%, медиана 37 и 35 месяцев, соответственно,  $p=0,006$ ).

#### **Выводы диссертационного совета**

Диссертационная работа Ястребовой Елены Вячеславовны «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным исследованием. Представленные научные положения можно квалифицировать как новое решение актуальной задачи в области клинической онкологии. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Ястребовой Елены Вячеславовны соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Б.К. Поддубный

07 марта 2019 г.