

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.030.01 ПРИ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК
аттестационное дело N _____
решение диссертационного совета от 09.12.2021 № 7

о присуждении Сайфутдиновой Карине Рафисовне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему «Обоснование внутрибрюшной химиотерапии при хирургическом лечении рака ободочной кишки сT4» по специальностям 3.1.9 – Хирургия, 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия принята к защите 06 октября 2021 года (протокол № 13) диссертационным советом 21.1.030.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2), утверждённым приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель, Сайфутдинова Карина Рафисовна, 1992 года рождения, в 2015 году с отличием окончила ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России по специальности «Лечебное дело». С 2015 г по 2017 г проходила ординатуру по специальности «Колопроктология» в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России). С 2017 г по 2020 г проходила обучение в аспирантуре по специальности «Хирургия» в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе отделения онкологии и хирургии ободочной кишки в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

С июля 2021 года работает врачом – колопроктологом в клинике «Рассвет».
За время прохождения аспирантуры подготовила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Обоснование внутрибрюшной химиотерапии при хирургическом лечении рака ободочной кишки сT4».

Диссертация выполнена на базе отделов онкологии и хирургии ободочной кишки и онкопроктологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Шельгин Юрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Сажин Александр Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сидоров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий абдоминальным хирургическим отделением Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук **Солдаткиной Натальей Васильевной**, отметила, что диссертация Сайфутдиновой К.Р. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая решает важную проблему современной хирургии и онкологии – улучшение результатов лечения больных раком ободочной кишки с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки сT4. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9, установленного Положением о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями и дополнениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 31.04.2016 года, №748 от 02.08.2016 года, а ее автор

заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9 – «Хирургия», 3.1.6 – «Онкология, лучевая терапия».

Соискатель имеет 5 научных работ по теме диссертации в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций. Основные положения работы доложены и обсуждены на 2 научно-практических конференциях. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Шельгин Ю.А. Эффективность внутрибрюшной химиотерапии при раке ободочной кишки Т4 / Шельгин Ю.А., Сушков О.И., Сухина М.А., Сайфутдинова К.Р., Муратов И.И., Шахматов Д.Г., Ачкасов С.И. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2020 – №10. – С. 36-43.

2. Сайфутдинова К.Р. Профилактика карциноматоза при раке ободочной кишки/ Сайфутдинова К.Р., Сушков О.И., Ачкасов С.И. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2019 – №11. – С. 88-92.

3. Сушков О.И. Факторы прогноза выживаемости больных, оперированных по поводу перитонеального карциноматоза при раке толстой кишки / Сушков О.И., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Пономаренко А.А., Шубин В.П., Сайфутдинова К.Р. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2019 – №08 вып. 2. – С.16-23.

4. Шельгин Ю.А. Иммунофенотипирование свободных опухолевых клеток для ранней диагностики перитонеального карциноматоза при колоректальном раке / Шельгин Ю.А., Образцов И.В., Сухина М.А., Ачкасов С.И., Кашников В.Н., Сушков О.И., Сайфутдинова К.Р. // Колопроктология, 2019 – №18(1(67)). – С. 39-45.

5. Сушков О.И. Возможно ли имплантационное метастатическое поражение почки при колоректальном раке? / О.И. Сушков, М.С. Лихтер, О.А. Майновская, К.Р. Сайфутдинова, Д.Г. Шахматов // Урология, 2018 – №6. – С.118-121.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва.

1) *официального оппонента* Сажина А.В., где отмечено, что в представленной диссертации содержится решение актуальной задачи – улучшение результатов лечения больных раком ободочной кишки с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки сТ4, что имеет существенное значение для хирургии и клинической онкологии. Сформулированные положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными и подтверждены статистическими расчетами. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют реальное практическое значение. Отзыв положительный, принципиальных и критических замечаний не содержит.

2) *официального оппонента* Сидорова Д.В., в котором было отмечено, что в результате данной работы было продемонстрировано снижение функционального

потенциала опухолевых интраперитонеальных клеток после проведения внутрибрюшной химиотерапии Митомицином С, отмечена тенденция к улучшению показателей безрецидивной выживаемости при проведении внутрибрюшной химиотерапии Митомицином С у больных раком ободочной кишки сТ4. Сформулированные положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными и подтверждены статистическими расчетами. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют реальное практическое значение. Отзыв положительный, принципиальных и критических замечаний не содержит.

3) *ведущей организации* ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России, где отмечено, что диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая решает важную научно-практическую задачу современной хирургии и онкологии. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

4) *на автореферат* поступил отзыв доктора медицинских наук, доцента кафедры специализированных хирургических дисциплин ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации Коротких Николая Николаевича. В отзыве на автореферат отмечается актуальность представленного исследования, его научная новизна и практическая значимость полученных результатов, а также отражается личный вклад диссертанта в разработку темы. Отмечено, что диссертационная работа является научно-квалификационной работой, имеющей важное практическое значение для хирургии и клинической онкологии, и отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами в области хирургии и онкологии, в том числе имеют большой опыт лечения больных с хирургическими и онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и внесли большой вклад в развитие этой области медицинской науки, а также наличием у них публикаций по профилю представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обосновывается неоспоримым вкладом её сотрудников в развитие онкологической и хирургической наук на протяжении многих лет и наличием большого количества публикаций по тематике, близкой к таковой диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

установлено, что выполнение внутрибрюшной химиотерапии (ВБХТ) у больных раком ободочной кишки с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки сT4 позволяет уменьшить пролиферативный потенциал и туморогенность интраперитонеальных свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах.

доказано, что проведение интраоперационной ВБХТ не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и длительности госпитализации по сравнению с больными, которым выполнялось только хирургическое лечение.

выявлено, что такие факторы как мужской пол, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний органов дыхания, отдаленных метастазов, перифокального воспаления, локализация опухоли в левой половине ободочной кишки ассоциированы с развитием осложнений при проведении ВБХТ.

установлено, что показатели двухлетней безрецидивной выживаемости в группе внутрибрюшной химиотерапии и контрольной группе не различаются, составив 81,6% и 78,8%, соответственно ($p=0,99$).

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что:

Проведенное исследование позволило восполнить ранее существующие пробелы в понимании механизма действия внутрибрюшной химиотерапии на клеточном уровне. Было продемонстрировано снижение функциональной активности интраперитонеальных свободных опухолевых клеток под воздействием ВБХТ Митомицином С у больных, глубина инвазии опухолью кишечной стенки которых на этапе обследования была определена как T4, тем самым потенциально минимизируя риск развития перитонеального карциноматоза у этой категории пациентов. Было установлено, что проведение ВБХТ Митомицином С не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и не приводит к удлинению сроков госпитализации больных, что свидетельствует о безопасности данной процедуры у больных раком ободочной кишки.

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

- Проведение ВБХТ у больных раком ободочной кишки с глубиной инвазии опухолью кишечной стенки сT4 позволяет уменьшить пролиферативный потенциал и туморогенность интраперитонеальных свободных опухолевых клеток, о чем свидетельствует снижение уровня экспрессии маркеров во втором перитонеальном смыве в основной группе по сравнению с аналогичным показателем в контрольной: CD133 – в 0,72 ($p=0,007$), CD26 – в 0,81 ($p=0,04$), а CD24 – в 0,78 раза ($p=0,02$)

- Проведение ВБХТ не приводит к увеличению частоты развития послеоперационных осложнений, которая составила 30% в основной и 25% в контрольной группе ($p=0,4$), и не увеличивает продолжительность послеоперационного койко-дня, медиана которого составила 11,5 и 12,5 дней в основной и контрольной группе, соответственно ($p=0,7$). Гематологическая токсичность, связанная с проведением внутрибрюшной химиотерапии, была зарегистрирована в 6% случаев.
- Логистический регрессионный анализ факторов риска развития осложнений со взаимодействием между потенциальными факторами и проведением внутрибрюшной химиотерапии в основной группе позволил установить, что мужской пол (ОШ=5,28, 95% ДИ: 3,45–8,08, $p=0,0001$), наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,39–3,65, $p=0,001$), заболеваний органов дыхания (ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,19–7,56, $p=0,02$), отдаленных метастазов (ОШ=3,0, 95% ДИ: 1,19–7,56, $p=0,02$), перифокального воспаления (ОШ=3,04, 95% ДИ: 2,14–4,31, $p=0,0001$), локализация опухоли в левой половине ободочной кишки (ОШ=1,53, 95% ДИ: 1,15–2,04, $p=0,003$) увеличивают вероятность развития осложнений при проведении ВБХТ.
- Рецидив заболевания развился у 5/50 (10%) пациентов основной и у 5/40 (12,5%) контрольной группы, статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,7$). Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости в группе внутрибрюшной химиотерапии и контрольной группе так же не различались, составив 81,6% и 78,8%, соответственно ($p=0,99$)

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

теория согласуется с опубликованными в мировой литературе материалами по теме диссертации;

идея проведения ВБХТ базируется на анализе и обобщении современных данных мирового опыта. Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что под воздействием внутрибрюшной химиотерапии происходит подавление функционального потенциала интраперитонеальных свободных опухолевых клеток, заключающееся в снижении экспрессии маркеров CD133, CD24, CD26.

Проведение ВБХТ является безопасным и не увеличивает частоту осложнений и длительность госпитализации. Научные положения, результаты исследования, выводы и практические рекомендации обоснованы результатами анализа достаточного числа клинических наблюдений;

использованы объективные методы инструментальной диагностики;

установлено качественное и количественное соответствие результатов автора с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертационного исследования;

использованы современные методики сбора, хранения и обработки информации, обоснован подбор единиц наблюдения, критерии включения в исследование;

применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Личный вклад соискателя. Соискателем проведён обзор литературы по изучаемому вопросу, на основании чего была обоснована актуальность, разработан дизайн, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Автор лично осуществлял сбор материала: обследование пациентов, разъяснительную беседу, организацию и проведение процедуры взятия перитонеальных смывов, выполнение внутрибрюшной химиотерапии в основной группе, анализ лабораторных и инструментальных методов обследования, мониторинг послеоперационного периода. Диссертант участвовал в операциях в составе хирургической бригады, как в качестве ассистента, так и хирурга. Далее автором была осуществлена статистическая обработка клинического материала, получены результаты, на основании которых сформулированы и изложены положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе. Диссертантом самостоятельно проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертационная работа.

Диссертация Сайфутдиновой Карины Рафисовны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 9 декабря 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Сайфутдиновой К.Р. учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.1.9 – Хирургия «медицинские науки» и 3 доктора наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, участвовавших в

заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет ,
недействительных бюллетеней нет.

Зам. председателя диссертационного совета,
д.м.н.

Сергей Алексеевич Фролов

Учёный секретарь
диссертационного совета, д.м.н.

Евгений Сергеевич Суровегин

9 декабря 2021 г.

