

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Красильникова Сергея Эдуардовича на диссертационную работу Мкртчяна Гайка Багратовича на тему: «Оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции у больных раком шейки матки», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

**Актуальность темы исследования.** По данным статистической службы GLOBOCAN 2018 (международная федерация по исследованию онкологических заболеваний) рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место в мире в структуре злокачественных новообразований у женщин.

В Российской Федерации РШМ встречается в 5,3 % случаев и занимает пятое место после рака молочной железы (21 %), рака кожи (14,4 %), рака тела матки (7,7) и рака ободочной кишки (7,1 %). Удельный вес заболеваемости РШМ при I стадии составляет 35,0 %, II – 30,6 %, III – 23,5 %, IV – 9,3 %.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при РШМ является основным прогностическим фактором: общая 5-летняя выживаемость снижается на 15–30 % при опухолевом поражении лимфоузлов.

Из-за невысокой точности лучевых методов диагностики (МРТ, КТ, УЗИ) в определении статуса лимфатических узлов морфологическая верификация остается основным способом установления изменений в регионарных лимфатических коллекторах. Диагностическая информативность этих методик снижается у больных ранними стадиями рака шейки матки.

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе обсуждается эффективность детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки.

Адекватность этой технологии подтверждается высокой частотой обнаружения сигнального лимфатического узла (> 90 %) и низкой частотой

ложноотрицательных заключений (< 10 %).

Общепринятая в настоящее время методика детекции сигнального лимфотического узла основана на радионуклидной маркировке лимфатических узлов с использованием радиофарм препаратов.

Детекция и биопсия сигнального лимфотического узла с последующим патоморфологическим исследованием позволяет планировать дальнейший объем оперативного вмешательства, а именно, целесообразность проведения лимфаденэктомии и/или радикальной операции, а также дальнейшую тактику лечения больных раком шейки матки.

К новым методам детекции сигнального лимфотического узла относится флуоресцентная лимфография с использованием индоцианина зеленого.

Флуоресцентная лимфография не уступает радионуклидной технологии по частоте нахождения сигнальных лимфотических узлов (94–100 %). Важным является также низкая токсичность и быстрое выведение флуоресцентного красителя из организма.

В то же время детекция сигнальных лимфотических узлов методом флуоресценции у больных раком шейки матки остается дискуссионным. Это обусловлено отсутствием мультицентровых исследований, а также с отсутствием отечественных клинических рекомендаций и стандартов по картированию СЛУ.

Все вышеприведенные положения определяют актуальность настоящего исследования.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.**  
Представленная диссертация посвящена изучению детекции сигнальных лимфатических узлов у больных РШМ.

В исследовании на достаточном клиническом материале изучены возможности лапароскопической хирургии, проведено сравнение результатов с показателями инструментальных методов исследования. Проведена оценка недостатков и преимуществ методов хирургического стадирования.

На основании проведенного исследования научно обоснована

необходимость выполнения биопсии сигнального узла с последующей морфологической оценкой.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации.** Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны. Выводы и практические рекомендации диссертации вытекают из содержания работы, сформулированы кратко и точно. Основные положения работы имеют несомненное научное и практическое значение.

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, можно рекомендовать для использования в онкогинекологической практике.

**Содержание работы.** Диссертационное исследование выполнено в традиционном порядке и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 115 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 источника, из коих 25 отечественных и 110 зарубежных. Диссертация содержит 27 таблиц и иллюстрирована 26 рисунками.

Введение традиционно включает в себя краткое обоснование актуальности исследования, научную и практическую значимость работы. На основании сформулированных данных построены цель и задачи работы.

В первой главе представлен обзор научной литературы, в которой автором последовательно излагаются взгляды различных исследователей на проблему объема лимфаденэктомии при хирургическом лечении РШМ в настоящее время. Автором детально проанализированы все актуальные источники литературы, включающие как метаанализы, так и доклады индивидуальных коллективов на проблему интраоперационного хирургического стадирования с использованием биопсии сигнального лимфоузла у больных РШМ. Изучены все современные взгляды на использования различных красителей для окраски СЛУ при

хирургическом лечении РШМ. Детально представлен взгляд на плюсы и минусы красителя индоцианина зеленого и оценен опыт использования этого красителя другими исследовательскими коллективами.

Во второй главе описаны клинический материал и методы исследования. В диссертационной работе с 2012 по 2018 гг. проанализированы результаты обследования и лечения в хирургическом онкоги-некологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» 160 больных с морфологически верифицированным диа-гнозом РШМ с клинически установленными стадиями IA1–IIA1.

В основную группу вошли 80 больных, которые в период с 2016–2018 г. получили специализированное хирургическое лечение с использованием флуоресцентного метода препаратом индоцианином зеленым для детекции и биопсии СЛУ, целью которых являлась оценка статуса лимфатических узлов. Группу сравнения составили 80 пациенток, которые в период с 2012–2015 г. оперировались в объёме лапароскопической радикальной нервосберегающей гистерэктомии, без применения методов по картированию СЛУ.

Автором оценена эффективность детекции СЛУ и описана их локализация. Определена частота одностороннего и двустороннего выявления СЛУ. Также автор сопоставил и сравнил диагностическую информативность лучевых методов (МРТ, УЗИ) и биопсии сигнальных лимфатических узлов (патоморфологическое исследование).

В главе III представлены результаты сравнительного анализа результатов инструментального и хирургического стадирования. Оценены диагностические возможности детекции сигнальных лимфатических узлов флуоресцентным и радиозотопными методами. Проанализированы результаты частот картирования СЛУ флуоресцентным красителем описана анатомическая локализация СЛУ у больных РШМ. Дана сравнительная оценка особенностям окрашивания двумя красителями – скорость окрашивания, интенсивность и билатеральность распределения красителя. Также четко определен объём хирургических вмешательств в зависимости от состояния сигнальных лимфатических узлов.

Получены результаты, которые показывают, что размер опухоли, перенесенная конизация шейки матки и индекс массы тела никак не влияют на частоту детекции СЛУ.

В завершении данного раздела необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных на репрезентативной выборке при правильно выбранных методиках исследования и корректной статистической обработке материала.

В заключении представлены основные итоги выполненной работы. Собственные данные сопоставлены с зарубежными аналогами и сделаны заключения по эффективности выполнения детекции сигнальных лимфатических узлов у РШМ при помощи индоцианина зеленого с использованием видеоэндоскопического оборудования и лапароскопического доступа. Акцентируется внимание на данных диссертационного исследования, полученных автором самостоятельно, что еще раз подчеркнуло новизну выбранной темы.

Необходимо отметить, что все разделы работы хорошо иллюстрированы. Рисунки, схемы и таблицы ярко и точно отражают все этапы исследования.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Все научные выводы, положения, практические рекомендации обоснованы и достоверны, что обеспечено достаточным числом наблюдений, использованием современных методов статистического анализа с применением пакетов современных статистических программ. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации. Приводимые практические рекомендации целесообразно применять в работе онкологических учреждений при лечении больных РШМ.

К числу замечаний следует отнести некоторые стилистические неточности и опечатки в тексте диссертации, однако они не сказываются на общей положительной оценке проделанной работы.

В заключении собственные данные исследования сопоставлены с зарубежными исследованиями.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Все выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

**Соответствие автореферата содержанию диссертации.** Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

**Заключение.** Диссертационная работа Мкртчяна Гайка Багратовича на тему: «Оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции у больных раком шейки матки» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи по оценке эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции с применением препарата индоцианина зеленого у больных раком шейки матки.



Диссертационная работа Мкртчяна Г.Б. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Профессор кафедры онкологии  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
« И » сентября 2019 г.



Сергей Эдуардович Красильников

Сведения: Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология), профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52 Телефон: +7(383)3435622 Адрес электронной почты: [professorkrasilnikov@rambler.ru](mailto:professorkrasilnikov@rambler.ru))

Подпись д-ра. мед. наук, профессора Красильникова С. Э. заверяю,  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
д-р. мед. наук, профессор



М. Ф. Осипенко