

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.021.01 ПРИ  
ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело N \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 4.03.2021 № 2

о присуждении Алексееву Михаилу Владимировичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени доктора медицинских наук.

**Диссертация** на тему «Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, прогнозирование и методы профилактики» по специальностям 14.01.17 – Хирургия, 14.01.12 Онкология принята к защите 26 ноября 2020 года (протокол № 13) диссертационным советом Д 208.021.01 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** Алексей Михаил Владимирович, 1980 года рождения, окончил в 2003 году Российский Государственный Медицинский Университет Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2003 по 2005 годы проходил ординатуру по специальности «Колопроктология» в Федеральном государственном учреждении «Государственный Научный Центр Колопроктологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. С сентября 2005 года занимал должность врача-колопроктолога отделения онкопроктологии Федерального государственного учреждения «Государственный Научный Центр Колопроктологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2010 года переведен на должность младшего научного сотрудника. С 2011 по 2012 годы обучался в клинической интернатуре по специальности «Онкология» в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский Государственный Медико-

Стоматологический Университет» Министерства здравоохранения и социального развития России. В декабре 2013 года защитил диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук на тему «Хирургическое лечение рака прямой кишки с применением химиотерапии с гипертермией» по специальности 14.01.17 «Хирургия». С 2014 года переведен на должность научного сотрудника, а с сентября 2016 года – старшего научного сотрудника отдела онкопроктологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный Научный Центр Колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Также с сентября 2016 года является доцентом кафедры колопроктологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С февраля 2020 года занимает должность заведующего отделением онкопроктологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации. За время работы Алексеев М.В. подготовил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме: «Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, прогнозирование и методы профилактики».

Диссертация выполнена на базе отдела онкопроктологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:**

**Шельгин Юрий Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Луцевич Олег Эммануилович** - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.



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

**Ларичев Сергей Евгеньевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии №2 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Карачуном Алексеем Михайловичем, отметила, что диссертация Алексеева М.В. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся важные сведения по актуальной тематике современной хирургии и онкологии и, в частности, по колопроктологии. 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 доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия» и 14.01.12 – «Онкология».

**Соискатель имеет** 15 научных работ по теме диссертации в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций. Основные положения работы доложены и обсуждены на 14 научно-практических конференциях. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Alekseev, M.V. A study investigating the perfusion of colorectal anastomoses using FLuorescence AnGiography: results of FLAG randomized trial / M.V. Alekseev, E.G. Rybakov, Yu.A. Shelygin et al // Colorectal Disease. – 2020. – 22(9). – P.1147-1153.

2. Arezzo, A. Intraoperative use of fluorescence with indocyanine green reduces anastomotic leak rates in rectal cancer surgery: an individual participant data analysis / A. Arezzo, E. Rybakov, M. Alekseev et al // Surgical Endoscopy. – 2020. – 34. – P.4281–4290.

3. Алексеев, М.В. Может ли флуоресцентная ангиография снизить частоту несостоятельности толстокишечных анастомозов (мета-анализ) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // Колопроктология. – 2019. – Т.4. - №18. - С. 139-150.

4. Алексеев, М.В. Диагностическая ценность применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. - №9-3. - С. 27-33.

### **На диссертацию и автореферат поступило 8 отзывов.**

1) *официального оппонента* Луцевича О.Э., где отмечено, что в представленной диссертации показано улучшение результатов лечения больных раком прямой или сигмовидной кишки. Личное участие автора заметно на всех этапах проведенного исследования. Сформулированные в работе научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на анализе достаточного числа клинических наблюдений, что и определяет обоснованность результатов, а благодаря применению современных математических методов, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

2) *официального оппонента* Сидорова Д.В., где отмечено, что данная работа содержит решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение как для хирургии, так и для онкологии. Полученные результаты и выводы, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны, при этом анализ результатов проведен с использованием принципов доказательной медицины, что подтверждается обоснованным выбором методов статистической обработки данных. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

3) *официального оппонента* Ларичева С.Е., где отмечено, что результаты данной работы являются достоверными, выводы научно обоснованы и соответствуют целям и задачам, не нуждаются в доработке. Практические рекомендации корректны, соответствуют полученным результатам и могут быть использованы в практической работе. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

4) *ведущей организации*, где отмечено, что работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием необходимых методов исследований. Анализ результатов проведен автором в соответствии с принципами доказательной медицины, что



обусловлено правильным выбором методов статистической обработки данных. Все вышеперечисленное, а также достаточное количество клинических наблюдений, определяет высокую достоверность и ценность полученных автором результатов. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

5) на *автореферат* поступил отзыв доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением абдоминальной онкологии №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Геворкяна Юрия Артушевича.

6) на *автореферат* поступил отзыв доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей хирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный Исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Родомана Григория Владимировича.

7) на *автореферат* поступил отзыв доктора медицинских наук, доцента кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный Медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации Коротких Николая Николаевича.

8) на *автореферат* поступил отзыв доктора медицинских наук, доцента, проректора по лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующего кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Костенко Николая Владимировича.

Во всех отзывах 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 онкологии, и отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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 тем, что она является одним из ведущих научно-исследовательских учреждений, занимающихся изучением проблем лечения онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности толстой кишки.

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

**доказана** эффективность интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в снижении частоты несостоятельности колоректального анастомоза (НА);

**выявлены** независимые факторы риска и методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, а также факторы риска отказа от ликвидации превентивной стомы;

**разработана** номограмма для определения вероятности возникновения несостоятельности колоректального анастомоза у конкретного пациента на дооперационном этапе.

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

- проведен мета-анализ исследований, посвященных флуоресцентной ангиографии, как методу профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, по результатам которого показана эффективность применения интраоперационной флуоресцентной ангиографии в виде статистически достоверного снижения частоты НА в колоректальной хирургии – ОШ=0,58 (95% ДИ, 0,39-0,85,  $p=0,006$ ) и, особенно, в хирургии рака прямой кишки - ОШ=0,28 (95% ДИ, 0,14-0,55,  $p=0,0002$ );

- показана безопасность методики интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в колоректальной хирургии, так как ее проведение не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений – 12,3% против 13,2% ( $p=0,88$ ), при этом все осложнения имеют специфический для колоректальной хирургии характер;

- проведено проспективное рандомизированное исследование, по результатам которого выявлена эффективность интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в виде снижения общей частоты НА с 16,3% до 9,1% ( $p=0,04$ ) за счет снижения частоты рентгенологической НА с 11% до 3,7% ( $p=0,01$ ), также при проведении данной методики показано снижение частоты несостоятельности «низких» анастомозов с



25,7% до 14,4% ( $p=0,04$ ) за счет снижения частоты рентгенологической несостоятельности с 18,3% до 6,3% ( $p=0,01$ );

- по результатам многофакторного анализа выявлено независимое влияние на риск возникновения НА следующих факторов: мужской пол – ОШ=3,8 (95%ДИ: 1,8-8,1),  $p=0,001$ , локализация анастомоза на высоте менее 6,5 см от края ануса – ОШ=3,1 (95%ДИ: 1,3-7,5),  $p=0,01$ , возраст моложе 62,5 лет – ОШ=2,1 (95%ДИ: 1,1-4,1),  $p=0,03$ , проведение интраоперационной флуоресцентной ангиографии – ОШ=0,4 (95%ДИ: 0,2-0,8),  $p=0,01$ ;

- по результатам многофакторного анализа создана номограмма, позволяющая определить вероятность возникновения НА у конкретного пациента, при этом риск возникновения НА колеблется от 0% до 58%;

- показано снижение частоты НА с 25% до 7% ( $p=0,001$ ) при комплексном применении таких методов профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, как флуоресцентная ангиография, воздушная проба и дополнительное укрепление анастомоза;

- по результатам многофакторного анализа выявлены независимые факторы риска отказа от ликвидации превентивной стомы: возникновение любой степени НА - ОШ=6,5 (95%ДИ: 2,2–18,8),  $p=0,001$  и IV стадия рака - ОШ=7,2 (95%ДИ: 1,9–27,6),  $p=0,004$ .

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

- проведение методики флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым позволяет улучшить непосредственные результаты лечения больных раком прямой и сигмовидной кишки в виде снижения частоты возникновения несостоятельности колоректального анастомоза.

- комплексное применение таких методов интраоперационной профилактики НА, как трансанальное или трансабдоминальное укрепление анастомоза, воздушная проба и флуоресцентная ангиография позволяет снизить частоту несостоятельности колоректального анастомоза.

- применение разработанной номограммы на дооперационном этапе позволяет определить риск возникновения НА в послеоперационном периоде у конкретного пациента.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:**

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

*идея* эффективности интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в виде снижения несостоятельности колоректального анастомоза базируется на анализе и обобщении современных данных мирового опыта. Предложенный метод снижает частоту несостоятельности анастомоза, тем самым улучшает непосредственные результаты лечения больных раком прямой и сигмовидной кишки. 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 выполнен обзор зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации и выполнен мета-анализ, разработан дизайн исследования, проведена работа по сбору и статистическому анализу клинического материала на всех этапах исследования. Соискатель непосредственно участвовал в лечении пациентов, включенных в данное исследование, и самостоятельно выполнил 30% хирургических вмешательств, при которых использовались исследуемые методики.

Основные результаты проведенного исследования были доложены соискателем на конференциях и конгрессах, подготовлены публикации по теме выполненной работы в отечественных и зарубежных журналах.

Диссертация Алексева Михаила Владимировича 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 4 марта 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Алексеву М.В. ученую степень доктора медицинских наук.



При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 16 докторов наук по специальности 14.01.17 – хирургия «медицинские науки» и 5 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

д.м.н.

Учёный секретарь

диссертационного совета, к.м.н.

4 марта 2021 г.



Сергей Алексеевич Фролов

Евгений Сергеевич Суругевин