



УТВЕРЖДАЮ
И.о. рекора
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
академик РАИ, д.м.н., профессор

Фомин В.В.

« 05 » 09 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Урманцева Марата Фаязовича на тему «Робот-ассистированная радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в Диссертационный совет 21.2.004.03 при Башкирском государственном медицинском университете.

Актуальность темы исследования

Рак мочевого пузыря (РМП) представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современной онкологии и урологии. Согласно данным глобальной статистики, уротелиальная карцинома занимает 10-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований в мире, а ежегодный прирост числа случаев заболевания сочетается с тенденцией к снижению среднего возраста пациентов. Мышечно-инвазивные формы РМП (стадии T2–T4) характеризуются агрессивным течением, высоким потенциалом к метастазированию и неблагоприятным прогнозом, что обуславливает необходимость применения радикальных методов лечения.

«Золотым стандартом» лечения локализованного мышечно-инвазивного РМП в течение многих десятилетий остается открытая радикальная цистэктомия (ОРЦ) с тазовой лимфаденэктомией. Несмотря на свою

эффективность с онкологической точки зрения, ОРЦ ассоциируется со значительной интра- и послеоперационной травматичностью, высокой частотой осложнений, длительным периодом реабилитации и существенным ухудшением качества жизни пациентов. Это стимулирует поиск менее инвазивных альтернатив.

С развитием хирургических технологий стали активно внедряться лапароскопическая радикальная цистэктомия (ЛРЦ) и, впоследствии, робот-ассистированная радикальная цистэктомия (РАРЦ). От последней ожидают сокращения объема интраоперационной кровопотери, уменьшения болевого синдрома, более быстрого восстановления пациентов при сохранении онкологической радикальности. Однако вопросы сравнительной эффективности, безопасности и отдаленных онкологических результатов этих методов остаются предметом активных дискуссий в научном сообществе.

Одним из ключевых аспектов выполнения радикальной цистэктомии независимо от доступа является качественное выполнение тазовой лимфаденэктомии. Адекватный объем удаления лимфатических узлов напрямую влияет на стадирование заболевания и показатели выживаемости. В этой связи особую актуальность приобретают интраоперационные технологии, позволяющие визуализировать лимфатические узлы и оценить их метастатическое поражение. Одной из таких технологий является флуоресцентная визуализация с использованием индоцианина зеленого (ICG), которая потенциально может повысить точность и эффективность лимфаденэктомии.

Другим серьезным аспектом реконструктивного этапа цистэктомии является формирование уретеро-кишечного анастомоза. Его несостоятельность или развитие стриктур являются одними из наиболее частых и тяжелых осложнений, приводящих к повторным вмешательствам и ухудшению отдаленных функциональных результатов. Оценка кровоснабжения дистальных отделов мочеточников с помощью той же ICG-флуоресценции представляется крайне перспективным методом для снижения частоты этих осложнений.

Параллельно с совершенствованием хирургической техники развивается понимание биологии опухоли. В последние годы все больше данных свидетельствует о критической роли микроокружения опухоли, в частности, опухоль-ассоциированных макрофагов (TAMs), в прогрессировании РМП. Маркеры CD68 и CD163 рассматриваются как потенциальные прогностические факторы. Их изучение в контексте результатов современного хирургического лечения может способствовать персонализации терапии и улучшению исходов.

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена совокупностью следующих факторов:

1. Высокая распространенность и агрессивность мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
2. Необходимость снижения травматичности радикального хирургического лечения при сохранении его онкологической эффективности.
3. Дискуссионность вопроса о сравнительных преимуществах открытого, лапароскопического и робот-ассистированного доступов при выполнении цистэктомии.
4. Потребность во внедрении и оценке эффективности новых интраоперационных технологий (ICG-флуоресценции) для улучшения этапов лимфаденэктомии и формирования анастомозов.
5. Малая изученность потенциала прогностических биомаркеров (CD68, CD163) в комбинации с современными хирургическими методиками для стратификации риска и прогнозирования исходов у пациентов с РМП.

Проведенное диссертационное исследование, направленное на комплексное решение этих вопросов, является своевременным и имеет существенное научно-практическое значение для дальнейшего развития онкоурологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе научные положения соответствуют цели и логично отображают поставленные задачи. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны, вытекают из содержания выполненных исследований, основаны на достаточном материале.

Для решения поставленных задач автором были использованы современные методы научного исследования.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе логично следуют из содержания проведенного исследования, опираются на современные методы научного анализа и подкреплены достаточным объемом клинических данных.

Исследование носит ретроспективно-проспективный характер и включает значительную когорту пациентов ($n=336$), что соответствует требованиям доказательной медицины для исследований высокого уровня. Для обработки данных использовался широкий спектр современных статистических методов (параметрические и непараметрические критерии, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, метод Каплана-Майера для анализа

выживаемости, логарифмический ранговый критерий), адекватных типам полученных данных и задачам исследования. Во всех случаях учитывался уровень статистической значимости ($p < 0,05$), а при множественных сравнениях вносились соответствующие поправки (например, $p < 0,017$ при сравнении трех групп), что исключает получение ложноположительных результатов.

Формирование сравнительных групп (ОРЦ – 66, ЛРЦ – 68, РАРЦ – 202 пациента) проводилось с учетом основных прогностических факторов (возраст, стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, индекс ASA), это также минимизирует систематическую ошибку и повышает достоверность сравнительного анализа.

Применение общепризнанных систем оценки (классификация Clavien-Dindo для осложнений, опросник FACT-BL для качества жизни) позволяет корректно интерпретировать результаты и обеспечивает их сопоставимость с данными других исследований.

Практическая значимость работы выражается в предложенных рекомендациях (по методике операции, объему лимфаденэктомии, применению ICG, использованию биомаркеров), это являются прямым следствием полученных в работе объективных данных и выводов. Рекомендации носят конкретный и прикладной характер (с указанием доз, концентраций, методик введения), что позволяет непосредственно внедрять их в клиническую практику урологических и онкологических стационаров.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке и стандартизации методики РАРЦ, получен патент на изобретение (RU 2718279C1), что свидетельствует о ее новизне и практической применимости. Внедрение методики в клиническую практику и полученные положительные результаты служат практическим доказательством ее эффективности. Положение о сравнительной эффективности РАРЦ также обосновано объективными интра- и послеоперационными показателями: статистически значимым снижением интраоперационной кровопотери (280 мл против 536 мл при ОРЦ), сопоставимым временем операции, более низкой частотой осложнений высокой степени тяжести (IV-V по Clavien-Dindo) и сокращением времени госпитализации.

Выводы об эффективности ICG-флуоресценции подкреплены данными, демонстрирующими высокие показатели чувствительности (94,4%) и специфичности (83,3%) метода в выявлении метастатических лимфоузлов, а также статистически значимым снижением частоты стриктур уретероилеоанастомозов на 8,8% в группе с применением ICG.

Роль опухоль-ассоциированных макрофагов обоснована результатами иммуногистохимического исследования, выявившими строгую и статистически значимую корреляцию ($p < 0,05$) между высокими уровнями экспрессии CD68/CD163 и худшими показателями общей, безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости.

Для анализа полученных данных применялись стандартизированные методы параметрической и непараметрической статистики. Для оптимизации аналитического процесса использовались лицензионные версии пакетов Microsoft Office. Исходные параметры групп представлены методами описательной статистики, которые включают расчет среднего арифметического и средних квадратических отклонений, а также медианы и распределения. Обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические количественные признаки были описаны в виде средних значений с учетом ошибки репрезентативности (m). Сравнительный анализ параметрических признаков проводили с помощью t -критерия Стьюдента, непараметрические количественные признаки оценивали с помощью U -критерия Манна — Уитни. В случае попарного сравнения достоверным считался уровень $p < 0,05$

Степень новизны и достоверности исследования

Настоящее диссертационное исследование характеризуется комплексным многоуровневым подходом к решению актуальной проблемы современной онкоурологии – оптимизации хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Новизна работы заключается не только в сравнительном анализе различных хирургических доступов, но и в разработке, внедрении и оценке эффективности принципиально новых для отечественной практики технологий и прогностических моделей. Впервые в условиях единого центра на значительной когорте пациентов проведено столь масштабное исследование, интегрирующее в себе совершенствование хирургической техники, интраоперационную визуализацию и иммуногистохимический анализ микроокружения опухоли.

Ключевым элементом новизны является разработка и патентование оригинальной методики робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральным формированием деривации мочи. Данная методика, защищенная патентом РФ на изобретение, предусматривает стандартизацию портов, последовательности этапов операции и технических приемов, что позволило минимизировать вариабельность выполнения вмешательства, сократить время операции и снизить объем интраоперационной кровопотери.

Существенная новизна заключается во всесторонней оценке применения отечественного препарата индоцианина зеленого, который ранее не использовался в подобных целях в российской клинической практике. В работе впервые установлена высокая диагностическая ценность этого препарата для интраоперационной флуоресцентной визуализации как

Существенная новизна заключается во всесторонней оценке применения отечественного препарата индоцианина зеленого, который ранее не использовался в подобных целях в российской клинической практике. В работе впервые установлена высокая диагностическая ценность этого препарата для интраоперационной флуоресцентной визуализации как регионарных лимфатических узлов, так и для оценки перфузии мочеточников. Полученные данные о чувствительности и специфичности метода, а также о его влиянии на снижение частоты послеоперационных стриктур уретероилеоанастомозов, являются принципиально новыми и вносят значительный вклад в развитие интраоперационной навигации.

Особого внимания заслуживает новизна фундаментальной части исследования, посвященной изучению микроокружения опухоли. Впервые в контексте результатов робот-ассистированной цистэктомии проведен комплексный анализ экспрессии опухоль-ассоциированных макрофагов (CD68 и CD163) и установлена их строгая корреляция с онкологическими исходами. Выявление того факта, что высокие уровни экспрессии этих маркеров являются независимым предиктором худшей выживаемости, открывает новые перспективы для послеоперационного стратификации риска и персонализации адъювантной терапии. Более того, в работе впервые в мировой практике продемонстрирована взаимосвязь между интенсивностью ICG-флуоресценции в лимфатических узлах и уровнем экспрессии CD68/CD163 в первичной опухоли, что указывает на общность патофизиологических механизмов, связанных с функцией макрофагов и накоплением контраста, и предлагает новый комплексный диагностический подход.

Достоверность полученных результатов обеспечивается солидным объемом клинического материала, включившего 336 пациентов. Длительный период накопления случаев (с 2016 по 2024 год) и проспективный компонент исследования, особенно в части, касающейся применения ICG и иммуногистохимии, позволили собрать полные и верифицированные данные. Репрезентативность выборки и ее стратификация по основным прогностическим факторам минимизируют влияние систематических ошибок и смещающих факторов. Применение современных, общепризнанных в мировой научной практике методов статистической обработки данных гарантирует корректность интерпретации результатов. Статистическая значимость основных выводов ($p < 0,05$), а в ряде случаев и более высокая степень достоверности ($p < 0,01$), подтверждает, что полученные различия не являются случайными. Все используемые инструменты оценки, такие как классификация осложнений Clavien-Dindo и опросник качества жизни FACT-

VL, валидированы и широко применяются в международных исследованиях, что обеспечивает сопоставимость данных.

Внедрение результатов работы в клиническую практику нескольких крупных медицинских центров и их успешная апробация служат практическим подтверждением достоверности и эффективности разработанных методик. Таким образом, сочетание репрезентативной выборки, методологически корректного дизайна, применения современных статистических инструментов и объективных критериев оценки позволяет утверждать, что выводы и положения диссертации являются научно обоснованными, достоверными и заслуживающими доверия.

Оформление и содержание диссертации, ее достоинства и недостатки

Диссертационная работа М.Ф. Урманцева представляет собой завершённое научное исследование, оформленное в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Работа изложена на 271 странице машинописного текста и имеет классическую структуру. Диссертация включает все основные разделы: введение, обзор литературы, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Материал изложен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11–2011, логично, последовательно и доступным для понимания научным языком.

Во введении чётко обоснована актуальность темы, сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту, а также определены научная новизна и практическая значимость.

Обзор литературы является анализом современного состояния проблемы, что демонстрирует глубокую теоретическую подготовку соискателя и умение работать с научной информацией.

Основная часть, состоящая из четырёх глав собственных исследований, всесторонне раскрывает поставленные задачи. Материал глав систематизирован, проиллюстрирован 29 таблицами и 44 рисунками, которые наглядно дополняют и поясняют текстовое содержание.

Список литературы включает 439 источников (86 отечественных и 353 зарубежных авторов).

Все выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны, соответствуют целям и поставленным задачам. Выводы закономерно вытекают из результатов работы и соответствуют поставленным задачам исследования.

Практические рекомендации носят конкретный характер и могут быть применены в практической работе хирургов. Диссертационная работа М.Ф. Урманцева изложена доступным и понятным языком, а грамотный научный текст работы хорошо иллюстрирован. Материал диссертации изложен структурировано и последовательно.

Значимость выводов и практических рекомендаций диссертационной работы для науки и практики

Предложенные автором выводы и практические рекомендации диссертационной работы представляют научную и практическую ценность для современной онкоурологии, хирургии и смежных медицинских дисциплин. Исследование направлено на решение конкретных проблем клинической практики: повышение радикальности и безопасности операции, снижение числа осложнений и персонализацию послеоперационного ведения, что в конечном итоге ведет к улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, из них 15 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ, представленных на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В публикациях подробно изложены основные положения и результаты диссертационной работы

Личный вклад соискателя в разработке научной проблемы, репрезентативность материала, полученного в результате проведенных исследований

Личный вклад автора заключается в самостоятельно проведенном аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, разработке темы и плана исследования, составлении базы данных, анализе клинического материала. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, интерпретация результатов, оформление диссертации произведены автором лично. Им также осуществлена разработка и внедрение предложенных хирургических вмешательств. Автор лично участвовал в хирургическом лечении пациентов РМП. Кроме того, автор проводил консультирование и реабилитацию пациентов после перенесенного

хирургического лечения. Автором в рамках диссертационной работы получен патент на лечение рака мочевого пузыря: № RU 2718279C1 от 01.04.2020: «Способ роботассистированной радикальной цистэктомии у больных с раком мочевого пузыря».

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на: Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 7-8 июня 2018 г.); XIII Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 4-5 октября 2018 г.); 29th World Congress of Videourology and advanced in clinical urology (Москва, 6-7 октября 2018 г.); V Конгрессе ассоциации молодых урологов России (Москва, 15-16 ноября 2018 г.); XI Всероссийской урологической видеоконференции (Москва, 25-26 января 2019 г.); Евразийском конгрессе урологов (Уфа, 24-25 мая 2019 г.); V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 20-23 июня 2019 г.); VI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 25-28 июня 2020 г.); XV Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 30 сентября – 02 октября 2020 г.); XX Конгрессе Российского общества урологов (26-29 ноября 2020 г. (онлайн)); 41 конгресс Société Internationale d'Urologie (Дубай, 10-14 ноября 2021 г.), XXII Конгрессе Российского общества урологов (Москва, 15-17 сентября 2022 г.), V международном форуме онкологии и радиологии FOR LIFE (Москва, 19-21 сентября 2022 г.), European robotic urology society 2022 (Барселона, 25-27 октября 2022 г.), 11 Emirates Urological conference (Дубай, 26-29 октября 2022 г.), Конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения новообразований» (Уфа, 25-26 ноября 2022 г.), XII Съезде онкологов России (Москва, 18-20 мая 2023 г.), IV Поволжской межрегиональной конференции «Волжские дали» (Казань, 13-14 июля 2021 г.), European robotic urology society 2023 (Флоренция, 13-15 сентября 2023 г.), 20 Urological association of Asia congress 2023 с 12 Emirates International Urological conference (Дубай, 28 сентября – 1 октября 2023 г.), 39 конгрессе European association of urology 2024 (Париж, 5-8 апреля 2024 г.), VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 1-6 июля 2024 г.); 21 Urological association of Asia congress (Бали, 5-8 сентября 2024 г.), XIX Международном конгрессе российского общества онкоурологов (Москва, 2-4 октября 2024 г.), 44 конгресс Société Internationale d'Urologie (Нью-Дели, 23-26 октября 2024 г.), III Поволжском онкологическом форуме (Уфа, 7-9 ноября 2024 г.), Международном форуме евроазиатской ассоциации урологов «Инновации и доказательная урология» (Москва, 28-29 ноября 2024 г.).

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует содержанию диссертации. В нем четко отражены актуальность исследования, цели и задачи работы, научная новизна, основные методологические подходы, ключевые результаты и их практическая значимость.

В автореферате последовательно изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены выводы и практические рекомендации, соответствующие данным, представленным в диссертации. Все положения логично вытекают из результатов проведенного исследования и подтверждаются научными данными.

Структура автореферата отвечает требованиям, предъявляемым к работам подобного типа: он лаконично и содержательно передает суть исследования, обеспечивая возможность быстрого ознакомления с его основными аспектами. Представленные в нем данные согласуются с содержанием диссертации, что свидетельствует о целостности и логической завершенности научной работы.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы Урманцева М.Ф. нет.

Заключение

Диссертационная работа Урманцева Марата Фаязовича «Робот-ассистированная радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря», является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема, имеющая важное медицинское и социальное значение по улучшению результатов лечения больных с раком мочевого пузыря. В диссертации разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как научное достижение.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Урманцева Марата Фаязовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.13. Урология и андрология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на совместном заседании

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации:

Фомин Виктор Викторович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Основное место работы - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

И.о. ректора

Даю согласие на обработку персональных данных

« 05 » 09 _____ 2025 г.

Подпись академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Фомина В.В. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., профессор



Т.А. Чеботарёва



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Тел: + 7 (499) 252-21-04, Электронная почта: rtaro@rtaro.ru