

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Поляева Юрия Александровича на диссертацию
Зыковой Марии Александровны на тему
«Новые возможности хирургического лечения
лимфангиом у детей (клинико-экспериментальное исследование)»,
представленной к защите в диссертационный совет 21.3.054.01 при
федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
дополнительного высшего образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание
учёной степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.11 – Детская хирургия**

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование М.А.Зыковой посвящено улучшению результатов лечения детей с лимфангиомами путём внедрения новых способов хирургического лечения и совершенствованию методики склеротерапии.

Актуальность данного диссертационного исследования обусловлена сохраняющимися проблемами в полном излечении патологии, радикальном одномоментном удалении лимфангиом, сложностью течения заболевания, осложнениями в послеоперационном периоде – воспалениями, лимфореей, высоким риском рецидива и в целом неудовлетворённостью результатами хирургического лечения.

Лимфатические мальформации относятся к сосудистым низкопоточковым аномалиям, формирующимся внутриутробно в результате дизэмбриоплазии лимфатических сосудов. Непрерывно продолжающийся после рождения ребёнка рост образования, специфическая локализация лимфангиомы преимущественно в областях скопления лимфоидной ткани (чаще в шейной области) может вызывать, прогрессирующие анатомические, функциональные и косметические дефекты у детей, сопровождаться частыми воспалительными процессами. Наиболее тяжёлыми осложнениями в практике хирурга является длительная лимфорей, воспаление и рецидив лимфангиомы. Проблема лечения лимфангиом носит междисциплинарный характер, характеризуется разнообразием существующих конкурирующих методов лечения, нередко требует коллегиального подхода врачей различных

специальностей: детских хирургов, сосудистых, челюстно-лицевых хирургов, педиатров, неонатологов.

В клинике предложены различные оперативные и консервативные методы лечения лимфангиом, в том числе комбинированные, сочетающие хирургические манипуляции со склерозированием полости лимфангиомы. В последнее время в литературных источниках отмечается дифференцированный подход в лечении лимфатических мальформаций разных гистологических подтипов (макрокистозных, микро- и смешанных лимфатических мальформаций). Отмечается, что макрокисты лучше поддаются склерозированию, чем микрокистозные и смешанные типы. Тем не менее, также существуют расхождения в дифференцировке макро- и микрокистозных форм. В одних источниках указывается, что макрокистозные мальформации характеризуются кистами до 2 см^3 [Janardhan, Н. Р., 2021, Sharma J.V.P., 2021], в других - до 1 см^3 [Li J., 2020], и даже $0,5 \text{ см}^3$. В современном лечении лимфангиом можно проследить 2 конкурирующих направления, это хирургический метод и склерозирование. По данным литературы результаты излечения лимфангиом и частота рецидивов, как после хирургического вмешательства, так и после склерозирования остаются ещё на достаточно высоком уровне (от 12% - при полном удалении, до 53% - при частичной резекции) [Поддубный И.В., 2018; 2019]. Есть сообщения о 100% рецидивах при неполном удалении [Kalwani M.N., 2021], отсутствует единый алгоритм ведения пациентов с лимфангиомами. В этой связи исследование Зыковой М.А. является безусловно своевременным и актуальным. Внедрение новых способов хирургического лечения лимфангиом, совершенствование методик склерозирования является актуальной проблемой педиатрии и детской хирургии.

В результате выполненной диссертационной работы Зыковой Марии Александровны на тему «Новые возможности хирургического лечения лимфангиом у детей (клинико-экспериментальное исследование)» предложены новые способы лечения лимфангиом у детей, разработана методика интраоперационного склерозирования резидуальной ткани лимфангиом при технической невозможности её радикального удаления, предложен оптимальный алгоритм хирургической тактики при диагностике лимфангиом, что имеет научную и практическую значимость.

Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертантом впервые разработан и внедрён в клиническую практику способ лечения лимфангиом мягких тканей с помощью видео-эндоскопического оборудования, отличающийся своей радикальностью, малоинвазивным доступом и осуществлением полного выделения и удаления лимфангиомы из окружающих мягких тканей. Данный способ существенно отличается от предложенных ранее вариантов консервативного лечения лимфангиом и оперативной тактики (Способа ишемизации лимфангиом у детей – патент России №2637821 от 2017 г.; Способа лечения лимфангиом в период ремиссии – патент России № 2295348 от 2007 г.; Способа лечения лимфангиом – патент России №2465838 от 2012 г.). Может применяться при макрокистозных, микрокистозных и смешанных формах ЛМ, направлен на радикальное излечение.

Дополнен метод пункционной склеротерапии путём разработки и внедрения в клиническую практику способа лечения лимфангиом склерозированием препаратами пенной формы. Способ лечения наиболее востребован при макрокистозных типах ЛМ и отличается миниинвазивностью, высоким косметическим эффектом, возможностью неоднократного проведения. Введение препарата пенной формы обладает преимуществом диффундировать под давлением в глубокие межфасциальные карманы. Положительный результат лечения зависит от степени деструктивного воздействия склерозанта на эндотелий ЛМ.

Проведён анализ результатов лечения детей с лимфангиомами и сравнительный анализ рецидивов в группах пациентов, оперированных различными способами. Обосновано отсутствие достоверного повышения рецидивов в случае применения комбинированных со склеротерапией методов на основе результатов лечения лимфангиом в Детской республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан за 20-летний период.

Впервые в эксперименте по обработке резецированной ткани лимфангиомы склерозантами *in vitro* установлены статистически значимые изменения эндотелия и обоснованы достоверные дистрофические изменения вплоть до полной десквамации эндотелиоцитов в зависимости от времени воздействия склерозантов. Проведено изучение патоморфологии воздействия на эндотелий и прилежащую к лимфангиоме строму.

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

Положения, выносимые на защиту Зыковой М.А., в диссертационном исследовании убедительно доказаны, что отражено в обоснованных, корректных и логичных выводах, практических рекомендациях, которые направлены на достижение автором цели работы – улучшение результатов лечения детей с лимфангиомами путём внедрения новых способов хирургического лечения и совершенствованию методики склеротерапии.

Выборка является репрезентативной, работа основана на результатах лечения и обследования 150 пациентов, которые были подразделены на 3 группы. Радикальное удаление лимфангиомы выполнено 72 пациентам, 70 пациентам – частичная резекция лимфангиомы с дополнительным склерозированием, 8 пациентов оперированы видео-эндоскопическим способом. В экспериментальной части исследования представлен морфометрический анализ показателей лимфатического эндотелия до и после обработки склерозантами. Полученный результат и статистический анализ основан на достаточном количестве измерений, чтобы определить достоверность различий степени изменчивости лимфатического эндотелия, после склерозирования в сравнении с контрольной группой.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных зарегистрированных компьютерных программ. Методы исследования отвечают принятым нормативным документам, что позволило автору обосновать положения, выносимые на защиту, и сделать обоснованные выводы.

Научные положения, выводы, практические рекомендации обоснованы, методы исследования и статистическая обработка результатов современны, адекватны поставленным задачам.

В работе М.А.Зыковой использованы современные статистические методы обработки полученных данных с использованием метода описательной статистики, параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.2.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций рассматриваемой диссертации обусловлена использованием современных клинических, инструментальных, экспериментальных и

статистических методов, позволяющих признать результаты исследования достаточно высоко достоверными, соответствующими современным требованиям ВАК РФ.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Проведённое исследование позволило получить новые данные о возможностях и методах лечения лимфангиом у детей. Предложены новые способы лечения лимфангиом и сформулированы показания к применению миниинвазивных видео-эндоскопических операций при поверхностно локализованных и отграниченных лимфангиомах мягких тканей у детей.

Оценивая результаты лечения лимфангиом различными методами статистически достоверно доказано, что разработанный способ лечения лимфангиом путём радикального видео-эндоскопического удаления из мягких тканей, привёл к сокращению длительности лимфоистечения, сокращению продолжительности послеоперационного периода, исключил рецидивы лимфангиом на средне-отдалённых сроках наблюдения.

Диссертантом предложен и дополнен метод пункционной склеротерапии для лечения макрокистозных форм лимфатических мальформаций, заключающийся в введении в полость лимфангиомы склерозирующих агентов пенной формы.

Автором в проведённом эксперименте наглядно показан результат деструктивного воздействия ряда склерозирующих препаратов на лимфатический эндотелий. Определена степень изменчивости эндотелия лимфангиомы от частичной до полной деструкции эндотелиального слоя под воздействием различных склерозирующих агентов в зависимости от экспозиции.

Результатом исследования стало дополнение алгоритма хирургической тактики при лимфангиомах у детей с включением: малоинвазивных видео-эндоскопических операций; в ситуациях сложного анатомо-топографического расположения и невозможности радикального иссечения лимфангиом применением частичных резекций с комбинацией введения склерозирующих агентов оптимальной экспозиции с целью полной деструкции эндотелия и профилактики рецидива.

Предложенный способ лечения лимфангиом мягких тканей у детей позволяющий проводить радикальное удаление лимфангиом малоинвазивным видео-эндоскопическим доступом и приводящий к полному

излечению пациентов защищён патентом на изобретение – Патент России № 2711257 от 15.01.2020; предложенный способ лечения лимфангиом склерозированием препаратами пенной формы также защищён патентом на изобретения № 2738679 от 15.12.2020, что подтверждает научную новизну работы и практическую ценность.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Практические результаты настоящего исследования внедрены в клиническую практику. Разработанные способы лечения лимфангиом у детей применяются в работе отделения хирургии детей раннего возраста, отделения сердечно-сосудистой хирургии в Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (главный врач – к.м.н., Зиатдинов А.И.), что подтверждено актами о внедрении.

Основные положения диссертационной работы включены в учебные программы для студентов на кафедре детской хирургии Казанского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Миролюбов Л.М.).

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа М.А.Зыковой является законченной научно-квалификационной работой, написана в традиционном для научных работ стиле, структурирована, изложена на 159 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, литературного обзора, главы «Пациенты и методы исследования», главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического указателя, приложений. Список литературы включает 67 отечественных и 147 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 29 рисунками. Научный труд оформлен с соблюдением всех требований к диссертационным работам, выполнен по традиционному плану.

Во введении диссертант чётко обосновывает актуальность, представлено современное состояние проблемы в лечении лимфангиом, сформулированы цели и задачи, научная новизна работы.

В главе I «Обзор литературы» рассматривается вопрос изучения лимфатических мальформаций (лимфангиом), современные теории этиологии и патогенеза, раскрывающие новые перспективы в понимании

сути заболевания. Приводятся классификации Международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA, 2018), патогистологическая характеристика ткани лимфангиом. Проведен анализ данных литературы относительно основных методов лечения лимфатических мальформаций, как в историческом аспекте, так и включая современные способы. Литературный обзор очень подробный и содержательный. В главе II «Материалы и методы исследования» автор даёт исчерпывающую характеристику пациентов, приводятся клинические и специализированные методы исследования, детально описывается схема эксперимента по склерозированию ткани лимфангиомы *in vitro*, методика морфометрии, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне проведённого исследования. В главе III проведён детальный анализ лечения 150 детей с лимфангиомами. В I группе – лимфангиома была радикально удалена, во II группе пациентам проводилась частичная резекция лимфангиомы со склерозированием, в III группе пациентов лимфангиома оперирована видео-эндоскопическим способом. В зависимости от проведённого оперативного вмешательства рассмотрена продолжительность лимфоистечения в послеоперационном периоде, длительность всего послеоперационного периода, общая продолжительность госпитализации оперированных по поводу лимфангиом детей. Проведён анализ рецидивов лимфангиом в разных группах пациентов в зависимости от типа, локализации, лимфатической мальформации. Установлено, что применения комбинированной со склерозированием методики лечения лимфангиом не приводит к значимому изменению частоты рецидивов у данных пациентов. В III главе представлен и подробно описан предложенный авторами новый способ лечения лимфангиом с применением видео-эндоскопического оборудования, подробно описана техника операции. Даны клинические примеры, с фотографиями пациента, выполненными во время операции (до и после операции, фотографиями операционного поля с установленными эндоскопическими инструментами).

Диссертантом самостоятельно разработана схема эксперимента по склерозированию *in vitro* ткани лимфангиомы, резецированной во время операции, самостоятельно проводился эксперимент на всех этапах. В эксперименте применялись склерозирующие препараты разных химических групп, включая общедоступные: спирт, йод, а также специальный веносклерозирующий препарат, в жидкой и пенной форме. В эксперименте протестирован также широко применяемый для лечения лимфатических мальформаций в мировой практике препарат «Блеомицин», относящийся к группе противоопухолевых антибиотиков. Аналогов проведённого

исследования в литературе пока нет. Проведён сравнительный анализ патогистологических изменений и морфометрический анализ показателей эндотелия интактной ткани лимфангиомы и образцов ткани, обработанных склерозантами с 3-х и 5-минутной экспозицией. Автором убедительно доказана изменчивость эндотелиальной выстилки лимфангиомы после склерозирования, что наглядно продемонстрировано на микрофотографиях препаратов лимфангиомы. Доказаны статистически значимые изменения показателей эндотелия после обработки 5% йодом, 70% этиловым спиртом, 3% тетрадецилсульфатом натрия (жидкой и пенной формой) при сравнении с контрольной необработанной склерозантами группой.

В заключении автором систематизированы результаты выполненного научного исследования, проведена сравнительная характеристика новых способов лечения лимфангиом с ранее предложенными способами, сравнительная характеристика экспериментальной части исследования с подобными близкими по содержанию экспериментами. Аналогично проведённого эксперимента в результате литературного поиска автором не найдено. Разработан оптимизированный алгоритм хирургической тактики ведения пациентов с лимфангиомами.

Выводы соответствуют целям и задачам проведённого исследования. Практические рекомендации даны в полном объёме, что позволяет принять их к практическому исполнению.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По результатам исследования опубликовано 15 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертаций на соискание учёных степеней, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук (из них 3 статьи в журнале, индексируемом Scopus), 9 в иных изданиях. Получены 2 патента РФ на изобретение «Способ лечения лимфангиом», №2711257 от 15.01.2020 г., «Способ лечения лимфангиом», № 2738679 от 15.12.2020 г.

Опубликованные работы в полной мере отражают основные положения диссертационного исследования.

Диссертация изложена в соответствии с пунктом 14 Положения о порядке присуждения учёных степеней и содержит ссылки на авторов и источники заимствования.

По содержанию диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.11 – Детская хирургия.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Актуальность, научная новизна, достоверность полученных результатов, обоснованность выводов, теоретическая и практическая значимость полностью нашли отражение в автореферате и соответствуют содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует требованиям к оформлению автореферата, отражает основные результаты, выводы и положения диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ. Замечаний по автореферату нет.

В тексте диссертации имеются отдельные стилистические погрешности, которые не снижают научно-практическую ценность диссертации.

В процессе оппонирования диссертации возник вопрос:

1. Какому из большого спектра склерозантов на сегодняшний день Вы отдаёте предпочтение?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Зыковой Марии Александровны на тему «Новые возможности хирургического лечения лимфангиом у детей (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.11 – Детская хирургия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - улучшению результатов лечения детей с лимфангиомами путём внедрения новых способов хирургического лечения и совершенствования методики склеротерапии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Зыковой Марии Александровны на тему «Новые возможности хирургического лечения лимфангиом у детей (клинико-экспериментальное исследование)», соответствует требованиям п.9,10,11,13,14 «Положения о порядке

присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Зыкова Мария Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.11 – Детская хирургия.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (научная специальность 14.01.19 – Детская хирургия), профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Обособленное структурное подразделение – Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Поляев Юрий Александрович

Согласие на обработку персональных данных _____

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Минздрава России.
119571, Россия, г. Москва,
ул. Ленинский проспект, д. 117

Подпись профессора Поляева Ю. А. достоверно
Учёный секретарь РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
Кандидат медицинских наук, доцент



Демина О.М.

29 августа 2022 г.