ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Самсоновой Марии Викторовны на диссертацию Андреевой Виктории Валерьевны на тему: «Клинико-морфологические параллели при рубцовых деформациях в области головы и шеи», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.16. Пластическая хирургия, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы научного исследования

Одной из актуальных проблем современной пластической и эстетической хирургии являются вопросы диагностики и эффективной коррекции рубцовых поражений области головы и шеи — неизбежное следствие открытых повреждений покровных тканей. Результаты многочисленных исследований значительно расширили представление о течении процесса заживления ран, формирования рубцов и возможностях профилактики прогнозируемых осложнений. Однако многие вопросы остаются открытыми. В частности, нередко затруднен выбор оптимального метода коррекции патологических рубцов, так как не всегда удается определить четкую грань между гипертрофическими и келоидными рубцами, хотя в многочисленных работах приводятся их дифференциально-диагностические признаки. При этом мнение, что келоиды являются лишь разновидностью гипертрофических рубцов, считается устаревшим. В 1997 г. в Вене на Международном консенсусе по лечению рубцов было принято решение о необходимости выделения двух разновидностей: гипертрофические и келоидные рубцовые деформации. Данная классификация используется в настоящее время и в клинической практике. Следует отметить, что основным объективным диагностическим методом по-прежнему остается патоморфологическое исследование, однако на практике его выполнение не всегда представляется возможным из-за отсутствия показаний для хирургического иссечения.

По литературным данным, после оперативных вмешательств частота развития гипертрофических рубцов составляет от 39 до 68%, а после ожоговой травмы — от 33 до 91% в зависимости от глубины повреждения. Частота возникновения келоидов при рубцовых поражениях составляет от 4,5 до 16%, при этом отмечается, что

точная распространенность данной патологии не является полностью отражающей действительность, так как отмечается схожесть клинических признаков двух разновидностей патологических рубцов. Безусловно, эффективность терапевтических мероприятий при патологических рубцах напрямую зависит от сроков их проведения, однако именно на ранних сроках, когда еще нет развернутой клинической картины, чаще всего допускаются диагностические ошибки. При этом в стадии стабилизации рубцового процесса внешнее сходство келоидов и гипертрофических рубцов становится более очевидным. Схожая клиническая картина гипертрофических и келоидных рубцов затрудняет выбор оптимального метода реабилитации, особенно при локализации поражения вблизи функционально важных органов, что требует проведения соответствующего лечения в наиболее короткие сроки.

Совершенствование методов диагностики вида рубцовой деформации с применением гистологических и иммуногистохимических методов исследования, особенно на ранних сроках ее формирования, и разработка системного подхода в лечении существенно может повлиять на показатели эффективности лечения данной категории пациентов.

Все вышесказанное говорит об актуальности проведенного Андреевой В.В. диссертационного исследования на тему «Клинико-морфологические параллели при рубцовых деформациях в области головы и шеи».

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

Тема диссертационной работы Андреевой В.В. полностью соответствует пункту 2 направлений исследований паспорта научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия и пунктам 1, 3 направлений исследований паспорта научной специальности 3.1.16. Пластическая хирургия и требованиям, предъявляемым к работам по данной специальности.

Целью работы Андреевой В.В. явилось повышение эффективности реконструктивно-восстановительного лечения различных типов рубцовых

деформаций в области головы и шеи с учетом их морфогенетических характеристик. Для достижения поставленной цели были сформулированы 7 задач, которые направлены на решение актуальных проблем современной пластической хирургии. В результате работы сформулированы 7 выводов, которые логично вытекают из поставленных задач, и 4 практические рекомендации. Научные положения основываются на проанализированных данных мировой научной литературы и собственном опыте.

Автором проведен глубокий анализ литературных данных с использованием источников последних лет, рассмотрен международный и отечественный опыт лечения рубцовых деформаций области головы и шеи, возможностей проведения различных методик хирургических вмешательств в зависимости от морфологического строения рубца и на разные сроки его созревания, а также оценке качества жизни пациентов до и после проведения оперативного лечения.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины. В ходе реализации дизайна исследования было проведено многоцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование пациентов с рубцовыми деформациями, проходивших лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В диссертации проведена качественная проработка клинико-морфологических данных 286 пациентов с рубцовыми деформациями области головы и шеи.

В работе использованы современные клинические, инструментальные, патоморфологические методы исследования (оценка гистологических и иммуногистохимических изменений в предоперационном периоде в зависимости от типа и степени зрелости рубцовой ткани на основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластической, реакции неоангиогенеза, преобладание различных типов коллагенов у келоидных рубцов; реакций TGF-β, MMP1, миофибробластических элементов α-SMA, коллагенов у

гипертрофических рубцов), методы оценки качества жизни, а при обработке полученных данных применялись соответствующие методы статистического анализа.

Основные положения диссертации базируются на достаточном клиническом материале, длительном периоде наблюдения за пациентами, всестороннем анализе полученных результатов лечения, применении современных методов исследования и статистической обработке данных, что делает полученные результаты достоверными.

Все вышеизложенное свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на основе проспективного рандомизированного анализа результатов комплексного лечения и реабилитации 286 пациентов с рубцовыми деформациями области головы и шеи.

На большом объеме полученного материала проведен морфологический анализ процессов формирования и созревания рубцовых деформаций, изучены особенности гистологического и иммуногистохимического строения рубцовых тканей в зависимости от типа и степени зрелости рубцовой ткани на основании различных типов реакций. В работе были выявлены отличительные клинические, морфологические и иммуногистохимические характеристики зрелых и незрелых келоидных и гипертрофических рубцовых деформаций в области головы и шеи, на основании чего была сформирована единая концепция патогенеза

Разработанный автором патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и лечения пациентов с рубцами области головы и шеи продемонстрировал достоверное повышение результатов лечения при возможности выбора хирургической тактики по сравнению с традиционными тактиками лечения, которые не учитывают степень созревания тканей и стадию течения регенеративного процесса.

Научная новизна полностью вытекает из результатов проделанной работы и не вызывает замечаний.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором

Неоспоримым научным доказательством работы является тот факт, что автор на основании проведенного морфологического анализа полученных биоптатов и результатов хирургического лечения статистически доказал высокую эффективность разработанного патогенетически обоснованного алгоритма лечения рубцовых деформаций области головы и шеи. В работе автором продемонстрировано, что для достижения прогнозируемых результатов лечения необходимо выполнение гистологического и иммуногистохимического исследования рубцовой ткани, что позволит наиболее оптимально определить сроки, этапы проведения хирургического лечения и методы контроля эффективности, что и будет являться основой комплексной реабилитации.

На основании полученных в ходе исследования результатов и разработанного патогенетического алгоритма лечения пациентов с рубцовыми деформациями автором получено 6 патентов Российской Федерации на изобретение.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделений челюстно-лицевой хирургии и пластической хирургии, а также внедрены в учебный процесс при изучении дисциплин «Пластическая хирургия», «Челюстно-лицевая хирургия» и др.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы при написании методических пособий/монографии, которые могут быть использованы в учебном процессе при изучении дисциплины «Патологическая анатомия», а также при обучении в системе дополнительного профессионального образования.

Оценка содержания и завершенность работы

Структура диссертации традиционна и состоит из введения, 6 глав: обзора литературы; материалов и методов исследования; главы анализа клинических особенностей течения рубцовых деформаций; главы результатов морфологических

исследований; главы, посвященной оценке результатов лечения с применением различных методов лечения; обсуждения результатов; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Все разделы диссертации соответствуют требованиям, принятым для научно-квалификационных работ. Диссертация содержит 239 страниц компьютерного текста, иллюстрирована 50 рисунками и 27 таблицами. Список литературы внушительный – 308 источников, из них 69 отечественных и 239 зарубежных авторов.

Во *введении* автор грамотным литературным языком в логической последовательности показывает актуальность темы, четко и конкретно определяет цель и задачи исследования, отражает научную новизну и практическую значимость работы.

В *первой главе* диссертации приведен аналитический обзор литературы, который имеет единую концепцию и план написания, с вынесением нерешенных вопросов и обоснованием актуальности проводимого исследования как со стороны пластической хирургии, так и патоморфологии.

Вторая глава посвящена описанию общей структуры и методов, использованных при проведении клинического исследования. В ней отражены дизайн исследования, обоснован выбор методов морфологического исследования (гистологический, иммуногистохимический методы), описаны методики и сроки проведения всех этапов исследования, в том числе проведение хирургических вмешательств на основе полученных гистологических и иммуногистохимических результатов, статистической обработки полученных данных.

Третья глава посвящена анализу анамнеза, клинической картины и течения раневого процесса у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами области головы и шеи. Автором были проанализированы взаимосвязь гистологического типа рубца и степени его созревания, глубины проникновения в подлежащие ткани, а также таких немаловажных клинических параметров как размер и локализация с различными симптомами, такими как боль, зуд, ощущение чувства стянутости и др., нарушение функции и эстетики. Проведенный этап

исследования позволил четко выделить основные жалобы, которые предъявляют пациенты с рубцовыми деформациями, а также определить те локализации поражений, которые требуют наиболее тщательного планирования хирургических этапов лечения.

В *четвертой главе* подробно проанализированы гистологические и иммуногистохимические параметры, позволяющие оценить состояние рубцово-измененной ткани, рассмотрены разные типы реакций, характерные для гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций. Глава иллюстрирована микрофотографиями высокого качества, убедительно доказывающие полученные данные. Было показало, что в гипертрофических рубцах активное участие принимает TGF-β, стимулирующий процессы склероза. Незрелые гипертрофические рубцы отличаются от зрелых более выраженным накоплением коллагена III типа и активностью MMP1 макрофагов. Миофибробластические элементы α-SMA обнаруживаются практически в одинаковом количестве как в незрелых, так и в зрелых гипертрофических рубцах. При исследовании строения келоидных рубцов было определено, что в зрелых рубцах преобладал коллаген I типа над коллагеном III и IV типов, отсутствовала эластика. В незрелых келоидных рубцах преобладание коллагена I типа было не столь выражено, эластические волокна отсутствовали, а уровень продукции TGF-β макрофагами и миофибробластами был низкий. Выполненные гистологическое и иммуногистохимическое исследования, а также клинический анализ данных пациентов, включенных в исследование, и данные из литературных источников позволили автору выдвинуть гипотезу о патогенетических особенностях строения келоидных и гипертрофических рубцов. Патогенез келоидных рубцов связан с активацией фибробластов и миофибробластов в ходе репарации раны, с продукцией ими экстрацеллюлярного матрикса с явлениями гиалиноза, со значительным преобладанием коллагена I типа над коллагеном III типа. В результате формируется труднодеградируемая рубцовая ткань, о чем свидетельствует развитие реакции с остеокластоподобными клетками, продуцирующими матриксную металлопротеиназу 1 типа, что оказывается неэффективным в келоидных рубцах. В патогенезе гипертрофических рубцов имеет

значение TGF-β сигнальный путь, о чем свидетельствует высокая продукция TGF-β макрофагами и миофибробластами. Неэффективность продукции MMP1 макрофагами заканчивается формированием гипертрофического рубца. Выполненный патоморфологический анализ образцов рубцовой ткани позволил рассмотреть процесс формирования рубцовых деформаций с иного ракурса и увидеть данный механизм более целостным, что также нашло отражение в выборе сроков и методов лечения. Проведенное гистологическое и иммуногистохимическое исследования могут стать основой для разработки новых методов патогенетической терапии.

Пятая глава демонстрирует результаты лечения пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами области головы и шеи на основании разработанного автором патогенетического алгоритма для выбора метода лечения. В данной главе автор обосновывает выбор метода лечения (или комбинацию методов) и сроки проведения его этапов на основании полученных ранее гистологических и иммуногистохимических данных, позволивших определить не только тип рубца, но и степень завершенности созревания тканей. Данный подход в проведении лечения и реабилитации пациентов носит персонализированный характер, что существенно повышает эффективность проводимого лечения.

В *шестой главе* автор приводит результаты проведенного лечения пациентов с рубцовыми деформациями: оценивает результат лечения по разработанной четырехбалльной шкале, степень выраженности клинических симптомов и проводит оценку уровня качества жизни пациента, сопоставляя результаты до начала лечения с результатами послеоперационного периода через 1 месяц и 1 год. Применение патогенетически разработанного алгоритма диагностики и лечения патологических рубцов с учетом данных гистологических и иммуногистохимических исследований позволяет достигнуть хорошие и удовлетворительные результаты без продолженного роста келоидного рубца в 86,4% случаях, а в случае гипертрофических рубцов – в 91,5% случаях.

Глава «Заключение» содержит подтверждение актуальности исследования, обоснование цели и задач, подробный анализ полученных результатов на основе

принципов доказательной медицины, сопоставление их с ранее полученными данными другими авторами и включает в себя элементы дискуссии.

Выводы и *практические рекомендации* логичны, вытекают из проделанной работы, полностью соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к работе не имею. В процессе анализа возникли следующие вопросы:

1. Хотелось бы уточнить, как авторы разделяют варианты рубцовых изменений в тех случаях, когда соотношение содержания коллагенов I и III типа пограничное или сходное.

2. На каком основании были определены методы хирургического лечения в группах с определенным морфологическим типом рубцов? Какие дополнительные параметры учитывали при выборе метода терапии?

Высказанные замечания и вопросы не умаляют значимости диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Андреевой Виктории Валерьевны «Клинико-морфологические параллели при рубцовых деформациях в области головы и шеи», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.16. Пластическая хирургия, 3.3.2. Патологическая анатомия, выполненная при научном консультировании академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Решетова Игоря Владимировича и доктора медицинских наук, профессора Коган Евгении Александровны, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии таких направлений медицины как патологическая анатомия и пластическая хирургия, а именно повышение эффективности реконструктивно-восстановительного лечения различных типов рубцовых деформаций с учетом их морфологических характеристик.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, методическому уровню и сложности решенных задач представленная диссертация полностью соответствует п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Андреева Виктория Валерьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.16. Пластическая хирургия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Заведующая лабораторией
патологической анатомии
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
доктор медицинских наук
(3.3.2. Патологическая анатомия) Мария Викторовна Самсонова

Подпись д.м.н. Самсоновой М.В.
заверяю:
заместитель директора
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
по научной и инновационной работе
доктор медицинских наук, профессор РАН,
член-корреспондент РАН Кирилл Алексеевич Зыков

25.08.2023г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России)
Адрес: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28
Тел.: +7 (495) 4114500
Электронная почта: secretary@pulmonology-russia.ru