

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин



19»

*августа*

2023 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Андреевой Виктории Валерьевны «Клинико-морфологические параллели при рубцовых деформациях в области головы и шеи», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.16. Пластическая хирургия, 3.3.2. Патологическая анатомия

### Актуальность темы исследования

Профилактика и лечение формирования рубцовых деформаций, расположенных в черепно-челюстно-лицевой области, в настоящее время имеют большое значение в реабилитации больных после травм и операций и требуют междисциплинарного подхода, включающего комплексную работу врачей таких специальностей как пластическая хирургия, челюстно-лицевая хирургия, дерматология, реабилитация, иммунология, патологическая анатомия, поскольку детальное понимание процессов формирования рубцов позволяет влиять на их рост и созревание.

За последнее десятилетие именно по поводу патологических гипертрофических и келоидных рубцов все большее число пациентов обращалось за медицинской помощью после травм, ожогов и выполненных ранее оперативных вмешательств. В основном это пациенты детского возраста и молодые пациенты трудоспособного возраста. Грубые деформирующие рубцы, вызванные повреждением тканей, вызывают как физический, так и психологический дискомфорт, что снижает качество жизни пациента и приводит к инвалидизации. Статистические данные, представленные ВОЗ, свидетельствуют о том, что хирургические вмешательства различной сложности ежегодно выполняются более чем 100 млн человек, из которых у 4–10% после оперативного вмешательства формируются келоидные и гипертрофические рубцы, а у 10–15% пациентов с ожогами наблюдается избыточный рост соединительной ткани в зоне повреждения. В настоящее время не существует согласованного стандарта лечения и профилактики лечения патологических рубцов, чему способствуют различные терапевтические схемы и лекарственные средства, не находящие патогенетического основания.

Патологические рубцы разнообразны, но наиболее заметными являются гипертрофические и келоидные рубцы. Учитывая, что хирургическое лечение келоидных рубцов способствует более тяжелым рецидивам в 50–100% случаев, особое значение приобрели такие методы воздействия на рубцовые ткани, которые могут оказывать специфическое воздействие на факторы воспаления, формирование коллагена и течение иммунных реакций в зоне поражения.

Гипертрофические рубцы так же, как и келоиды, возникают в результате термических повреждений, порезов, оперативных вмешательств и воздействия других травмирующих агентов. Гипертрофические рубцы обычно развиваются при поражении глубоких слоев дермы и высокой экспрессии  $\beta$ -трансформирующего фактора роста. В отличие от келоидов гипертрофические рубцы содержат нервы и кровеносные сосуды. Особая



роль в развитии гипертрофических рубцов принадлежит аномальным фибробластам и нарушению химической сигнализации. Большое количество тучных клеток и их избыточная активность связаны с умеренным синтезом  $\beta$ -трансформирующего фактора роста и усиленным синтезом HIF-1 $\alpha$ , сосудистого эндотелиального фактора роста, ингибитора активатора плазминогена-1, а также другие промоторов фиброза, которые вызывают хроническое осаждение фибронектина и неоваскуляризацию.

В связи с этим поиск новых методов и средств для профилактики развития и лечения рубцовых деформаций, принцип применения которых будет основан на патогенетическом течении патологического процесса, имеет важное теоретическое, практическое и научное значение в клинической медицине.

Таким образом, тема диссертации Андреевой Виктории Валерьевны является актуальной для практической медицины сегодняшнего дня. Значение выполненного исследования представляется новым вкладом в теорию и практику медицины, в частности пластической, реконструктивной и челюстно-лицевой хирургии, а также патологической анатомии.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Андреевой Виктории Валерьевны на тему «Клинико-морфологические параллели при рубцовых деформациях в области головы и шеи» выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

Методологическая основа рассматриваемой диссертации представлена

достаточным объемом материала для каждой исследуемой группы, всесторонним анализом клинических данных пациентов до начала лечения, на этапах раннего и позднего послеоперационного периодов, спектром современных лабораторных исследований: гистологические (специальные методы подготовки биоптатов кожи и приготовление гистологических препаратов, специфические методы окраски рубцовой ткани, оценка степени выраженности склеротических изменений, гиалиноза, воспалительных изменений), иммуногистохимические (специальные методы подготовки образцов, проведение реакций с моноклональными антителами к коллагену I, III, IV типов, MMP-1, TGF- $\beta$ , оценка результатов иммуногистохимического окрашивания) методы. Полученные на всех этапах исследования результаты были досконально проанализированы и статистически обработаны. В работе применено значительное количество методов статистического анализа, позволяющие всесторонне оценить полученные данные лабораторного и клинических исследований, что говорит об обоснованности полученных результатов и выводов.

Выводы диссертации научно обоснованы, базируются на анализе достаточного количества лабораторного материала и клинического материала с применением современных методов исследования, адекватно поставленной цели и задачах научной работы, что позволяет рекомендовать полученные данные к использованию в практическом здравоохранении. Весь материал, полученный при проведении клинического этапа работы, результаты анкетирования пациентов, а также гистологического и иммуногистохимического исследований статистически обработан. Автором разработаны практические рекомендации по применению результатов диссертационного исследования.

Работа хорошо выстроена, была выдержана взаимосвязь между теоретической и практической частью работы. Таким образом, степень достоверности и обоснованности результатов исследования следует признать высокой.



## **Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

Автором в рамках клинико-морфологического исследования с использованием гистологических и иммуногистохимических методов впервые определены различия рубцовых деформаций в зависимости от типа и степени зрелости рубцовой ткани на основании различных типов реакций: остеокластической, воспалительной, миофибробластической, реакции неангиогенеза, преобладание различных типов коллагена у келоидных рубцов; реакций TGF- $\beta$ , MMP1, миофибробластических элементов  $\alpha$ -SMA, коллагена у гипертрофических рубцов.

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.

На основании клинико-морфологической характеристики и результатов иммуногистохимических исследований был разработан патогенетически обоснованный алгоритм диагностики, лечения гипертрофических и келоидных рубцов в области головы и шеи на разных сроках их существования с помощью липофилинга и комбинированных методик криолазерного, лазерного и хирургического лечения.

## **Личный вклад автора**

Автором лично при участии научных консультантов определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования и методология проведения работы. Андреевой В.В. проведен тщательный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, обоснована актуальность и степень

разработанности проблемы, определены недостатки в уже разработанных протоколах диагностики и лечения пациентов с рубцовыми деформациями области головы и шеи. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, на кафедре онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и в Институте клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Диссертант принимал непосредственное участие во всех этапах проведения исследования, в том числе самостоятельно проводил диагностические и лечебные мероприятия у 286 пациентов с различными типами рубцовых деформаций в области головы и шеи, получал панч-биоптаты, а также принимал участие в подготовке материала для гистологического и иммуногистохимического исследований. Автором лично проведен сбор материала, его анализ и статистическая обработка данных.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Полученные результаты исследования имеют большое научное и практическое значение.

Описанная в данной работе методология разработанного патогенетического алгоритма с учетом патоморфологических и иммуногистохимических исследований имеет большое практическое значение, поскольку она положена в основу реализованного современного подхода к выбору метода лечения рубцовых деформаций в области головы и шеи. Проведение панч- биопсии рубцовой ткани до лечения с оценкой гистологических и иммуногистохимических параметров позволяет определить тактику и выбор метода лечения пациентам с рубцовыми деформациями в области головы и шеи.



Практическая значимость проведенных исследований характеризуется тем, что на основании выявленных отличительных клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик зрелых и незрелых келоидных и гипертрофических рубцовых деформаций в области головы и шеи и единой концепции патогенеза рубцовой ткани был разработан алгоритм диагностики и лечения разных типов рубцов, который позволил скорректировать рекомендации по выбору оптимального метода лечения при различных типах рубцов и на разных сроках их существования.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделения челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Люберецкая областная больница»; отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; отделения реконструктивно-пластической хирургии и медицинской реабилитации Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; 2 хирургического отделения ГБУЗ НО «Городская больница № 33». Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в учебный процесс кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, кафедры оториноларингологии, курса пластической хирургии кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По результатам исследования автором опубликовано 29 печатных работ, из них 4 – в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК Минобрнауки России, 7 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, получено 6 патентов Российской Федерации на изобретение.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационной работы В.В. Андреевой могут быть внедрены в клиническую практику отделений челюстно-лицевой хирургии и

отделений пластической хирургии, а также в работу патологоанатомических отделений, включены в программы обучения врачей по направлениям «Лечебное дело» и «Стоматология», аспирантов, а также программы обучения врачей на циклах профессиональной переподготовки, на курсах повышения квалификации и тематического усовершенствования в постдипломном образовании. Целесообразно издание методических рекомендаций по теме диссертации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Андреевой В.В. на тему: «Клинико-морфологические параллели при рубцовых деформациях в области головы и шеи» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, которое позволит повысить качество оказываемой помощи пациентам, нуждающимся в проведении лечебно-реабилитационных мероприятий по устранению рубцовых деформаций в области головы и шеи, что имеет существенное значение для медицины.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости работа соответствует требованиям 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 №0692/Р от 06.06.2022 года, 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 и 3.3.2. Патологическая анатомия.



Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры пластической хирургии и кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «ЛСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 01 от 28 августа 2023 года.

Заведующая кафедрой  
пластической хирургии  
ФГБОУ ВО «ЛСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент  
(3.1.16. Пластическая хирургия)



Подпись руки заверяю: И.Э. Хрусталева  
Спец. по кадрам М.А. Дегтяр  
« 29 » 08 2023г.

И.Э. Хрусталева

И.О. заведующего кафедрой патологической  
анатомии с патологическим отделением  
ФГБОУ ВО «ЛСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(3.3.2. Патологическая анатомия)



В.В. Байков

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: [info@lspbgnu.ru](mailto:info@lspbgnu.ru); <https://www.lspbgnu.ru/ru/>

Подпись руки заверяю: В.В. Байков  
Спец. по кадрам М.А. Дегтяр  
« 29 » 08 2023г.