

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук Алхасова Абдуманана Басировича на диссертационную работу Твердова Ивана Вадимовича на тему «Трансплантационные технологии в лечении детей с новообразованиями печени», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6.Онкология, лучевая терапия и 3.1.11.Детская хирургия**

### **Актуальность избранной темы**

Диссертационная работа Твердова Ивана Вадимовича посвящена изучению резекций печени с применением трансплантационных технологий по поводу очаговых новообразований печени и брюшинного пространства у детей. Термин «трансплантационные технологии» применяется в отечественной литературе и в отношении гепатопанкреатобилиарной хирургии подразумевает выполнение резекций печени в условиях тотальной сосудистой изоляции с резекцией и реконструкцией сосудов печени и/или нижней полой вены. В англоязычной литературе данный термин не имеет употребления, однако можно выделить отдельные вмешательства, подходящие под приведенное выше наблюдение: резекции печени *in situ* (в условиях тотальной сосудистой изоляции), резекции печени *ante situm* (с пересечением нижней полой вены или печеночных вен и ротацией печени из поддиафрагмального пространства), резекции печени *ex vivo* (гепатэктомия, резекция печени «на столе», аутотрансплантация культи печени). Отдельно выделяют резекции печени с реконструкцией печеночной артерии или воротной вены, не подходящие в классическое определение резекций печени с трансплантационными технологиями, однако имеющие большое количество схожих деталей и требующие схожих навыков и опыта со стороны хирургической и анестезиологической бригады. Впервые подобные операции описаны во второй половине прошлого века и постепенно завоевали

заслуженное место в качестве методов, позволяющих обеспечить радикальность оперативного вмешательства, сохранить интактную паренхиму в достаточном для дальнейшего функционирования печени объеме в ситуациях, считавшихся ранее нерезектабельными. Постепенное накопление опыта и расширение использования подобных методик в мировой практике позволило сформулировать показания, оценить эффективность и безопасность различных методик между собой и в сравнении с традиционными обширными резекциями печени, определить оптимальные методы и материалы для сосудистой реконструкции.

В отличие от взрослых пациентов, для детской популяции данные вмешательства ограничены несколькими десятками наблюдений, представленными в виде отдельных клинических случаев или незначительных по объему серий пациентов. Наиболее распространенной методикой являются резекции печени *in situ*, единичные наблюдения посвящены вмешательствам *ante situm* и *ex vivo*, не упоминаются как отдельная проблема резекции печени с реконструкцией печеночной артерии или воротной вены. На сегодняшний день не сформулированы показания, методы и материалы для реконструкции сосудов печени у детей.

Анатомо-физиологические особенности детского организма позволяют предположить лучшую переносимость гепатоцитами ишемического и реперфузионного повреждения и, следовательно, большее допустимое время тепловой ишемии печени чем для взрослых пациентов. Экспериментальное подтверждение данной гипотезы и определение порогового времени тепловой ишемии в клинической практике позволит уменьшить частоту неоправданных инвазивных манипуляций, выполняемых для обеспечения холодной перфузии печени. Таким образом, изучение возможностей применения трансплантационных технологий в детской онкологии, их внедрение и улучшение результатов лечения детей с очаговыми новообразованиями печени остается актуальной проблемой, так как данные вмешательства могут

являться единственной возможной опцией лечения, послужить альтернативой трансплантации печени или увеличить объемный резерв будущей культуры печени для некоторых пациентов.

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

В представленной работе приведен анализ большого объема литературных данных, посвященных изучаемой проблеме. Автор применил современные методы статистики, все использованные методы применены правильно и находят полное отражение в работе. Результаты исследования могут быть воспроизведены в последующих исследованиях и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационному исследованию.

### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

В диссертационной работе Твердова Ивана Вадимовича описаны основные аспекты предоперационного обследования, определяющие объем и методику оперативного вмешательства, сформулированы показания для применения различных трансплантационных технологий. Автором подробно описана техника проведения оперативного вмешательства с применением различных трансплантационных технологий. Впервые для детской онкохирургии приведен алгоритм интраоперационных решений о применении тотальной сосудистой изоляции, объеме резекции и способах сосудистой реконструкции. Впервые в педиатрической практике проведен анализ ближайших и отдаленных результатов применения трансплантационных технологий у детей. Проанализирована частота тромботических и инфекционных осложнений при реконструкции нижней полой вены или печеночных вен в зависимости от материала протеза, изучены факторы, способные повлиять на риск серьезных осложнений и летального исхода. Экспериментальная часть исследования посвящена анализу различий в толерантности ткани печени к ишемическому и реперфузионному

повреждению для лабораторных моделей, соответствующих детскому и взрослому возрастам в клинической практике, основываясь на предположении о большем допустимом времени тепловой ишемии печени у детей.

### **Оценка оформления диссертации, ее завершенности**

Объем работы составляет 171 страницу машинописного текста. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 42 рисунками. Список литературы содержит 152 источника, в том числе 6 отечественных и 146 зарубежных.

**Введение** описание актуальности диссертационной работы, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности, апробацию результатов, список работ, опубликованных по теме диссертации, личный вклад автора, отражает соответствие исследования паспорту научных специальностей.

**Первая глава** диссертационной работы посвящена обзору данных литературы о применении трансплантационных технологий у взрослых пациентов и детей. В хронологическом порядке описаны первые опыты и дальнейшее развитие различных методик резекции печени в условиях тотальной сосудистой изоляции, резекций печени *ante situm* и *ex vivo*, основные нюансы реконструкции печеночной артерии, воротной, нижней полой и печеночных вен у взрослых пациентов. Представлен мировой опыт в выполнении подобных вмешательств у детей, сформулированы вопросы, остающиеся предметом дискуссии для данной когорты пациентов. Заключительная часть первой главы посвящена проблеме ишемического и реперфузионного повреждения печени вследствие тотальной сосудистой изоляции. Выделены основные механизмы, факторы риска, усугубляющие тяжесть данного осложнения, лабораторные и гистологические показатели, определяющие степень повреждения паренхимы печени.

**Вторая глава** включает описание материалов и методов диссертационного исследования: представлен дизайн исследования, группы больных, основные аспекты предоперационного исследования. Подробно описана техника оперативных вмешательств, алгоритмы, определяющие этапы, объем резекции и способы восстановления сосудов печени и нижней полой вены. Заключительные разделы данной главы посвящены дизайну экспериментального исследования, описаны детали содержания и ухода за лабораторными животными до и после оперативного вмешательства, техника анестезиологического пособия, операции, критерии для оценки степени тяжести ишемического повреждения. Раздел «Статистическая обработка данных» вводит используемые при сравнении групп пациентов статистические критерии, методы описательной статистики, тесты для оценки различий между группами лабораторных животных.

**Третья и четвертая главы** диссертационного исследования описывают ближайшие и отдаленные результаты применения трансплантационных технологий у детей. Для каждой группы пациентов приведены иллюстрации оперативных вмешательств и предоперационных томограмм, характеризующие особенности течения интра- и послеоперационного периода для данной группы пациентов. Проанализированы наиболее вероятные причины послеоперационных осложнений и летальных исходов в раннем послеоперационном периоде, отдельно изучены факторы, влияющие на риск тромботических осложнений. Представлены результаты общей и бессобытийной выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями в зависимости от группы пациентов и гистологического диагноза.

**Пятая глава** диссертационного исследования посвящена результатам экспериментального исследования, показавшего наличие статистически значимых различий в степени выраженности гистологических изменений ткани печени в пользу животных более молодого возраста при длительной

тепловой ишемии. Значимые различия в периоперационной выживаемости и лабораторных показателях среди лабораторных животных различного возраста отсутствовали.

**Обсуждение полученных результатов** посвящено интерпретации полученных результатов с их сопоставлением актуальным литературным данным. Приведены недостатки проведенного исследования, связанные с необходимостью введения в исследование пациентов с новообразованиями иной локализации, перенесших резекцию и реконструкцию воротной вены и печеночной артерии, ретроспективным характером исследования, большим количеством групп сравнения при незначительном объеме выборки.

**Заключение** резюмирует полученные в исследовании результаты применения трансплантационных технологий при резекциях печени у детей. Автор формулирует основные показания к данным вмешательствам, обозначает основные различия детской и взрослой когорт пациентов. Сформулированные в диссертационном исследовании выводы соответствуют поставленной цели и задачам и являются логическим завершением диссертационной работы.

Сформулированные автором практические рекомендации имеют четкое применение в работе и отражают основные показания к резекциям печени с применением трансплантационных технологий. Внедрение полученных результатов в практику позволяет улучшить результаты хирургического лечения детей с очаговыми новообразованиями печени. Результаты, изложенные в диссертационной работе доложены в рамках 4-го объединенного конгресса РОДОГ "Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации" 23.11.23 г. По теме диссертации опубликовано 4 научные печатные работы в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации.

## **Практическая значимость работы и рекомендации по использованию результатов диссертации**

В исследовании Твердов И.В. показал, что резекции печени с применением трансплантационных технологий должны применяться в детской онкохирургии в лечении злокачественных и доброкачественных новообразований печени или прилежащих органов с инвазией нижней полой вены, печеночных вен, печеночной артерии или воротной вены. Автором убедительно продемонстрировано, что неблагоприятные результаты в виде летальных исходов в послеоперационном и отдаленном периодах после резекций печени *ante situm*, в том числе, с использованием искусственного кровообращения не имеют статистически значимых отличий от результатов лечения пациентов с использованием иных методик трансплантационных технологий. Тем не менее сердечная или полиорганная недостаточность, вызванная сдавлением или опухолевым тромбозом нижней полой вены на протяжении является фактором риска неблагоприятного послеоперационного исхода.

### **Личный вклад автора**

Автор осуществлял клиническое ведение пациентов, принимал участие в проведении оперативных вмешательств. Автором сформирована база данных, составлены цели и задачи исследования, проанализированы данные литературы, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Твердова Ивана Вадимовича нет. В работе присутствуют единичные стилистические и орфографические ошибки, которые не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования.

## Заключение

Диссертационная работа Твердова Ивана Вадимовича «Трансплантационные технологии в лечении детей с новообразованиями печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.11. Детская хирургия является актуальным исследованием, посвященным решению современной научной задачи онкохирургии в педиатрии - внедрению способов радикального хирургического лечения новообразований печени, инвазирующих магистральные сосуды и/или ворота печени, у детей. Данное исследование является полноценной научно-квалификационной работой, в котором достоверно демонстрируются преимущества, разработаны показания, внедрены алгоритмы и техника выполнения подобных вмешательств у детей, приведены результаты экспериментального исследования, отражающие различия в длительности допустимого времени ткани печени к ишемическому и реперфузионному повреждению в пользу животных, соответствующих детскому возрасту.

Диссертационная работа выполнена автором самостоятельно и имеет высокую научно-практическую значимость. Автор критически анализирует собственные результаты, сравнивая их с результатами доступных исследований, объективно анализирует основные причины послеоперационных осложнений и летальных исходов. Представленное диссертационное исследование соответствует критериям п.9, п.10, п.11, п.11, п.13, п.14, раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 26.05.2020 №751, от

11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Твердов И.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.11. Детская хирургия.

**Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н. (14.00.35 – Детская хирургия)

 Алхасов А.Б.

Адрес: Россия, г. Москва, 119991, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1  
E-mail: 7111957@mail.ru                      Телефон: +7-903-292-82-35

Подпись Алхасова Абдуманапа Басировича

«заверяю»

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России, д.м.н., профессор РАН

 Винярская И.В.

«31» марта 2025 г



## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте


по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Твердова Ивана Вадимовича на тему «Трансплантационные технологии в лечении детей с новообразованиями печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6.Онкология, лучевая терапия и 3.1.11.Детская хирургия

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень (с указанием шифра специальности по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности или по кафедре)	Основные работы
Алхасов Абдуманап Басирович	1970, Российская Федерация	Заведующий хирургическим торакальным отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва	Доктор медицинских наук по специальности 3.1.11. Детская хирургия	доцент	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alkhasov A., Ratnikov S., Lezhnev A. et al. Sliding tracheoplasty of complete tracheal cartilage rings in children. Journal of Pediatric Surgery. – 2023. – Vol. 58, No. 4. – P. 624-628. DOI 10.1016/j.jpedsurg.2022.12.022</li> <li>2. Шаталов К.В., Алхасов А.Б., Абдуразаков М.А., Арнаутова И.В. Успешное лечение эхинококковой кисты сердца у ребенка с множественным эхинококкозом. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023; 65 (4): 468–73. DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-4-468-473.</li> <li>3. Алхасов А.Б., Яцык С.П., Лохматов М.М. и др. Мини-инвазивные технологии при лечении бронхогенной кисты у ребёнка 7 месяцев. Детская хирургия. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 55-61. – DOI 10.55308/1560-9510-2023-27-1-55-61.</li> <li>4. Алхасов А.Б., Герен М.О., Фисенко А.П. и др. Пластика пищевода толстой кишкой. Российский педиатрический</li> </ol>


				<p>журнал. – 2023. – Т. 26, № S3. – С. 11-12.</p> <p>5. Алхасов А.Б., Савельева М.С., Фисенко А.П. и др. Хирургическое лечение портальной гипертензии у детей. Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № S3. – С. 13.</p>
--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.  
 На обработку персональных данных согласен.

Главный научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ  
 здоровья детей» Минздрава России, д.м.н.

  
 Алхасов Абдуманап Басирович

Ученый секретарь ФГАУ «НМИЦ здоровья  
 детей» Минздрава России, д.м.н., профессор РАН

  
 Винарская Ирина Валериевна



31 . 03 . 2025 г.