

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной

и образовательной деятельности

ФГБУ «НМИЦ онкологии

имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

д.м.н., доцент

Петровский А. В.

2025 г



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы 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.

#### Актуальность диссертационной работы

Резекции печени с применением трансплантационных технологий, реконструкциями печеночной артерии, воротной вены у детей имеют редкое распространение у детей ввиду эпидемиологических, патофизиологических особенностей неопластического процесса в педиатрической популяции. Тем не менее, для ряда пациентов с новообразованиями, распространяющимися в область ворот печени, гепатикокавальный конfluence, нижнюю полую вену или правое предсердие, применение трансплантационных технологий дает возможность радикального удаления опухоли как ключевого этапа специфического лечения доброкачественных и злокачественных опухолей у детей. Резекции печени в условиях тотальной сосудистой изоляции, в том числе с применением искусственного кровообращения (in situ), симультанные резекции и реконструкции гепатикокавального конfluence и нижней полой вены (ante situm), резекции печени вне пациента с последующей аутотрансплантацией (ex vivo), реконструкции воротной и печеночной артерии встречаются в литературных источниках со второй половины прошлого века и характеризуются высокой технической сложностью и частотой осложнений с постепенным снижением числа неблагоприятных исходов по мере накопления опыта и совершенствования хирургической техники и

анестезиологического пособия. Последние обстоятельства позволили сформулировать показания, определить оптимальные методы реконструкции сосудов печени и нижней полой вены, тактику антикоагулянтной терапии в лечении взрослых пациентов, тогда как в практике детской онкологии ограниченное число клинических наблюдений или незначительных по объему серий случаев не позволяет сделать подобные выводы. Прямой перенос опыта лечения взрослых пациентов в детскую хирургию не объективен в силу анатомо-физиологических особенностей детского организма, иных этиологии и биологического поведения новообразований у детей. В частности эмбриология, отличия в гистологии ткани печени у детей и взрослых позволяют предположить лучшую переносимость гепатоцитами ишемического и реперфузионного повреждения и, следовательно, большее допустимое время тепловой ишемии печени у детей чем для взрослых пациентов. Подтверждение данной гипотезы может способствовать снижению частоты применения холодной перфузии печени и уменьшению объема кровопотери благодаря более широкому использованию маневра Прингла.

#### **Научная новизна результатов, полученных автором диссертации**

В диссертационном исследовании Твердова И.В. впервые в педиатрической практике сформулированы показания для применения трансплантационных технологий, резекций печени в условиях тотальной сосудистой изоляцией и реконструкцией воротной вены и печеночной артерии. Проанализированы факторы риска послеоперационных осложнений и летального исхода, разработаны алгоритмы реконструкции нижней полой вены, печеночных и воротной вены, печеночной артерии, а также способ определения показаний для тотальной сосудистой изоляции печени.

Впервые в рамках экспериментального исследования проанализированы различия в толерантности ткани печени к ишемическому повреждению в зависимости от возраста.

#### **Практическая значимость работы**

Описанные в исследовании основные аспекты предоперационного обследования, определяющие объем и методику оперативного вмешательства, показания для применения различных трансплантационных технологий, техника проведения оперативного вмешательства с применением различных трансплантационных технологий обуславливают научную новизну проведенной работы. Кроме того, 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. Впервые экспериментально подтверждены различия в толерантности паренхимы печени к ишемическому и реперфузионному повреждению в зависимости от возраста лабораторной модели в пользу особей, соответствующих детскому возрасту. Дальнейшее использование полученных данных в клинической практике позволит определить допустимое время тепловой ишемии печени у детей различного возраста.

### **Достоверность и обоснованность основных положений диссертации, выводов, рекомендаций и заключений**

Достоверность результатов, полученных в работе Твердова Ивана Вадимовича определяется достаточным размером исследуемой группы и применением корректных методов статистического анализа. Выводы диссертации соответствуют полученным результатам, практические рекомендации понятны и могут быть использованы в лечении пациентов в условиях стационарных отделений детского онкологического и детского хирургического профиля.

По результатам исследования опубликовано 5 научных печатных работ, в том числе в журналах, рекомендованных в перечне ВАК – «Флебология»; «Анналы хирургической гепатологии»; «Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова». Материалы диссертационного исследования были доложены более чем на 10 крупных международных и всероссийских конгрессах и конференциях.

### **Структура и содержание работы**

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 поллой 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 поллой 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.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации**

Результаты исследования обобщают и дополняют имеющиеся по данным мировой литературы представления о допустимости и эффективности применения трансплантационных технологий в детской онкохирургии в лечении злокачественных и доброкачественных новообразованиях 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. А статистически значимо меньшая общая выживаемость в отдаленных результатах для пациентов со злокачественными новообразованиями свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска возможных опций системного контроля, позволяющих снизить вероятность прогрессии на этапе предоперационного лечения и улучшить состояние пациента перед оперативным вмешательством.

Результаты проведенного исследования внедрены в работу отделения онкологии и детской хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ответственный специалист - д.м.н. Ахаладзе Д.Г.).

Диссертация Твердова И.В. имеет практическую значимость, ее результаты целесообразно использовать в работе учреждений, оказывающих терапевтическое и хирургическое лечение пациентам, страдающим очаговыми новообразованиями печени, а также использовать в последиplomной подготовке врачей-детских хирургов, врачей-детских онкологов, анестезиологов-реаниматологов.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к форме, способам изложения и содержанию диссертационной работы Твердова Ивана Вадимовича нет. Встречающиеся стилистические погрешности, которые не снижают ее научно-практической ценности.

### **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 законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, выполненным под руководством д.м.н., профессора Грачева Николая Сергеевича и д.м.н. Ахаладзе Дмитрия Гурамовича, в которой решена актуальная задача, направленная на улучшение результатов лечения детей с очаговыми новообразованиями печени, инвазирующими магистральные сосуды и/или ворота печени. В работе 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.

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 21.04.2016 №335, от 11.09.2021 №1539, от 25.01.2024 №62), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Твердов И.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.11. Детская хирургия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Твердова И.В. обсужден и одобрен на совместной конференции детского онкологического отделения хирургических методов лечения №2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) и детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, протокол № 4, от « 01 » апреля 2025г.

заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения №2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н.

Керимов Полад Акшин Оглы

Заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н.

Казанцев Анатолий Петрович

Подпись доктора медицинских наук Керимова Полада Акшин Оглы и доктора медицинских наук Казанцева Анатолия Петровича заверяю



Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, к.м.н.

Кубасова Ирина Юрьевна

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России  
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24.  
Телефон: (499) 324 24 24  
Эл. почта: info@ronc.ru, сайт <https://ronc.ru>  
« 01 » 04 2025 г.

В диссертационный совет 21.1.025.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Сведения о ведущей организации

по диссертации 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

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации  (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации, должность	Стилиди Иван Сократович доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, отрасль науки, ученая степень, ученое звание, ученые специальности, по которым им защищена диссертация, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом работы	Петровский Александр Валерьевич «медицинские науки» 3.1.6.Онкология, лучевая терапия доктор медицинских наук, доцент Заместитель директора по научной и образовательной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации  Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество лица, составившего отзыв ведущей	Керимов Полад Акшин Оглы, «медицинские науки»

<p>организации, отрасль науки, ученая специальность, по которым им защищена диссертация, ученая степень, ученое звание сотрудника, должность</p>	<p>14.01.12 – Онкология  доктор медицинских наук  заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения №2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России</p> <p>Согласен на обработку персональных данных</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, составившего отзыв ведущей организации, отрасль науки, ученая специальность, по которым им защищена диссертация, ученая степень, ученое звание сотрудника, должность</p>	<p>Казанцев Анатолий Петрович,  «медицинские науки»  14.01.12 – Онкология  доктор медицинских наук  заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России</p> <p>Согласен на обработку персональных данных</p>

#### Адрес ведущей организации

Индекс	115522
Объект	ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» Минздрава России
Город	Москва
Улица	Каширское шоссе
Дом	24
Телефон	+7 (499) 324 24 24
e-mail	info@ronc.ru

Web-сайт	<a href="https://www.ronc.ru/">https://www.ronc.ru/</a>
----------	---

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации Твердова Ивана Вадимовича в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

№ п/п	Наименование статьи	Авторы	Наименование журнала, год публикации статьи
1	Массивная кровопотеря при высокотравматичном оперативном вмешательстве в детской онкологии (клинический случай).	Матинян Н. В., Белоусова Е. И., Цинцадзе А. А. и др.	Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2024
2	Возможность выполнения гастро/панкреатодуоденальной резекции у детей с опухолями поджелудочной железы.	Рыбакова Д.В., Керимов П.А., Подлужный Д.В. и др.	Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2023.
3	Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного аденокарциномы рака у детей.	Тёмный А.С., Казанцев А.П.	Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2022.
4	Дисиалоганглиозид GD2 как мишень для таргетной иммунотерапии солидных опухолей у детей	Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И. и др.	Вопросы онкологии, 2022
5	Результаты 22 лапароскопических резекций печени у детей (собственные	Керимов П. А., Темный А. С., Казанцев А. П. и др.	MD-Onco, 2021

	результаты)		
6	Лечение детей с гепатобластомой группы очень низкого риска по классификации Children's Hepatic tumors International Collaboration: серия клинических наблюдений.	Пименов Р.И., Керимов П.А., Казанцев А.П. и др.	Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2020

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
К.М.Н.



И.Ю. Кубасова

« 31 » 03. 2025 г.