

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинский наук профессора, заведующего отделением неотложной хирургии приобретенных пороков сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечнососудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Равиля Муратовича Муратова на диссертационную работу Иннокентия Олеговича Кулика на тему: «Внутривенный лейомиоматоз. Клиника. Диагностика. Результаты лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «онкология»**

### **Актуальность избранной темы**

Внутривенный лейомиоматоз (ВЛ)- редкая, стромальная гладкомышечная опухоль матки, характеризующаяся пролиферацией клеток в ее стенке и внутрисосудистым ростом в просвете вен. Другой особенностью опухоли является способность к метастазированию, например, в легкие. Патогенез заболевания недостаточно изучен. Диагноз ВЛ может быть установлен только при выявлении опухолевых тромбов в просвете венозных сосудов, при этом могут поражаться как небольшие вены внутри матки, так и крупные вены за ее пределами. Опухолевый тромб может распространяться из малого таза по яичниковым и/или подвздошным венам в нижнюю полую вену (НПВ), и далее в правые камеры сердца и легочные артерии. Существует несколько теорий патогенеза заболевания, однако, причины внутрисосудистой инвазии остаются неясными. Важно отметить, что макро- и микроскопически ВЛ схож с обычной лейомиомой матки, что затрудняет диагностику. Патологией страдают только женщины, чаще в репродуктивном и пременопаузальном периодах жизни, при этом внутрисосудистая опухоль развивается как из первичной опухоли матки, так и на фоне рецидивной опухоли малого таза после экстирпации матки с

придатками. У большинства женщин с диагнозом ВЛ имеется указание на наличие миомы матки в анамнезе, что может быть связано с тем, что ввиду большой редкости патологии и схожестью с миомой матки пациенткам диагноз первоначально устанавливается неправильно. Вероятно, вследствие чрезвычайной редкости патологии, публикации на тему ВЛ в основном представляют собой описание единичных клинических наблюдений или небольших серий наблюдений, при этом в настоящее время отмечается тенденция к росту числа публикаций по проблеме, что может свидетельствовать о росте интереса к патологии или числу больных. Исследования посвящены изучению клинической картины, диагностике и лечению заболевания. Основным методом лечения заболевания- хирургический, гормонотерапия- в качестве дополнительного, но ее результаты неоднозначны и противоречивы. Значительное число публикаций посвящено изучению ВЛ с интракардиальным распространением. Действительно, данная группа больных представляет особую сложность в плане диагностики и лечения. Хирургическое лечение интракардиального ВЛ проводится в один и несколько этапов, различными доступами, с применением аппарата искусственного кровообращения и без него. Решения о выборе той или иной хирургической тактики в каждом конкретном случае принимается на основании проведенного обследования и чаще всего индивидуально, ведь общепринятых рекомендаций не существует.

Все перечисленное делает весьма актуальной и своевременной представленную работу.

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

Теоретические положения и методологические подходы, представленные в работе, основаны на тщательной всесторонней проработке ретроспективных и проспективных данных 41 пациентки с морфологически подтвержденным ВЛ, что даже в масштабах мирового опыта составляет

значительную серию наблюдений. В России существуют лишь единичные публикации на тему ВЛ. Работа выполнена с применением современных методов статистической обработки. Объем проанализированных данных достаточен. Научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнения, так как данное научное исследование на данный момент является самым крупным в нашей стране.

Название диссертации полностью отражает содержание работы. Введение включает краткое обоснование актуальности научного исследования. Целью исследования автор поставил оптимизацию диагностики и лечения пациенток с ВЛ, для решения которой были поставлены 5 задач. Цель исследования согласуется с поставленными задачами.

Диссертация изложена на 172 страницах печатного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 6 отечественных и 111 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 11 таблицами.

**Глава 1** «Обзор литературы» написан полно, хорошим литературным языком, легко читается, весьма информативен, критичен, характеризует автора как грамотного научного исследователя и клинициста. В данном разделе подробно освещены особенности клинического течения заболевания, вопросы патогенеза, диагностики и лечения ВЛ. В полной мере освещены актуальные вопросы, касающиеся патологии на современном этапе. Литературный обзор четко согласуется с целью и задачами диссертационного исследования. Глава завершается небольшим заключением. Замечаний по главе нет.

**Глава 2** – «Материалы и методы». В этой главе автор представил стратегию поиска и отбора пациенток для исследования. Стратегия поиска описана

подробно, что делает его воспроизводимым. Идентифицированные в результате поиска 41 пациентка были разделены на 2 группы: пациентки с неинтракардиальным (n=25) и интракардиальным (n=16) ВЛ. Далее в главе описаны методы клинического изучения пациенток, методы изучения инструментальной и морфологической диагностики ВЛ, молекулярно-генетического тестирования, методы изучения гормонального и хирургического лечения ВЛ, а также методы статистической обработки данных. Замечаний к главе нет.

**Глава 3** – «Собственные результаты». Данная глава разделена автором на 4 раздела: 3.1 «Характеристика пациенток, включенных в исследование»; 3.2 «Инструментальная диагностика ВЛ»; 3.3 «Морфологическая характеристика ВЛ»; 3.4 «Лечение пациенток с ВЛ».

*В разделе 3.1 «Характеристика больных, включенных в исследование»* автором проанализированы особенности клинического течения ВЛ, а именно возраст больных, особенности гинекологического анамнеза, сопутствующая патология, жалобы и клиническое течение заболевания. Также в этом разделе представлены данные о характеристиках опухоли матки и малого таза, опухолевого тромба, наличие метастазов по брюшине и в легких у пациенток в обеих группах. Далее автором произведено деление пациенток по стадиям согласно системе Ma., et. al. (2016), после чего следует описание недостатков имеющейся системы. Автором предлагается собственная разработанная система стадирования ВЛ. Предложенная система стадирования учитывает локализацию опухоли и опухолевого тромба, наличие метастазов по брюшине и в легких. Автор предлагает проведение хирургического лечения различными специалистами в зависимости от стадии. ВЛ,- так при I и II стадиях хирургическое лечение может быть проведено гинекологом, при III и IV необходима мультидисциплинарная кооперация. Далее по тексту следует описание имеющихся проблем

относительно формулирования диагноза у пациенток с ВЛ. Автор указывает, что при анализе медицинской документации отмечалась большая вариабельность установленных клинических диагнозов, в том числе по МКБ-10, предлагается стандартизированный подход к формулированию клинического диагноза с примером. Учитывая большую редкость заболевания, подобные рекомендации кажутся уместными.

*В разделе 3.2 «Инструментальная диагностика ВЛ»* рассмотрены особенности диагностики заболевания в каждой из групп. В разделе проведен подробный сравнительный анализ характеристик опухоли в полости малого таза, опухолевого тромба у пациенток с интракардиальным ВЛ по данным различных исследований (КТ, МРТ, УЗИ, ЭхоКГ), протоколов операций, описаны результаты обследования различными методами и их диагностическая ценность. В частности автор отмечает, что КТ-ангиография является основным методом визуализации при ВЛ в рамках планирования хирургического лечения и позволяет оценить как опухоль малого таза, так и опухолевый тромб на протяжении. ЭхоКГ является основным инструментом для оценки интракардиального компонента опухолевого тромба, что, без сомнения, является важным для планирования хирургического вмешательства. Транспицеводная ЭхоКГ может быть использована во время операции в режиме реального времени и позволят проводить тракцию опухолевого тромба под контролем зрения, а также немедленно оценить радикальность тромбэктомии из камер сердца.

*Раздел 3.3* посвящен морфологическому исследованию ВЛ, описана макро- и микроскопическая картина, данные ИГХ и молекулярно генетического исследования. проведено молекулярно-генетическое исследование у пациенток с ВЛ. В соответствии с патентом «способ дифференциальной диагностики клеточных лейомиом и лейомиосарком» исследован молекулярно-генетический профиль опухоли при ВЛ. На основании

полученных данных сделано предположение, что ВЛ можно отнести к особой группе гладкомышечных опухолей неопределенного злокачественного потенциала. Возможно, именно в этом кроется причина нередко агрессивного злокачественного течения заболевания.

*Раздел 3.4* посвящен лечению пациенток с ВЛ. Автором подробно описаны выполненные объемы хирургических вмешательств в обеих группах. Большую часть раздела посвящена хирургическому лечению пациенток с интракардиальным ВЛ, при этом подробно описаны особенности хирургического пособия, варианты доступов, различные параметры операций (продолжительность вмешательства, объем кровопотери, вариант искусственного кровообращения и т.д.).

В разделе описан способ быстрого возмещения кровопотери при хирургическом удалении опухолевого тромба из нижней полой вены и камер сердца у пациенток с интракардиальным ВЛ из изолированного лапаротомного доступа, разработанный в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Также в разделе автором определены показания к выбору хирургического доступа, варианту искусственного кровообращения в зависимости от проксимальной границы опухолевого тромба, что кажется одним из самых важных моментов всей диссертационной работы и имеет большое практическое значение.

Кроме описанного выше, в разделе также представлены данные по результатам гормонотерапии ВЛ: описаны используемые режимы лечения, полученный эффект. Автором отмечается, что положительная динамика на фоне гормонального лечения была только у 2 (11,7%) из 17 пациенток.

В разделе «Результаты лечения» представлены данные по прослеживаемости и выживаемости пациенток. Аргументированно обосновано, что экстирпация матки с придатками, может считаться стандартным объемом хирургического вмешательства при ВЛ. Глава

завершается описаниями двух клинических примеров лечения пациенток с интракардиальным ВЛ.

В разделе «Заключение» подводится итог проделанной работе, сравнение полученных результатов с данными мировой литературы. Материал представлен качественно, в лаконичной форме. Выводы отражают основные положения диссертации, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Практические рекомендации полностью соответствуют содержанию диссертационного исследования, обоснованы и являются следствием проведенного анализа данных. Практические рекомендации имеют важное значение как для практикующих онкологов, так и гинекологов, которым, возможно, встретится редкое заболевание ВЛ, о котором нельзя забывать, в рамках проведения дифференциальной диагностики, особенно при нетипичном, агрессивном или рецидивирующем течении миомы матки.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК.

### **Заключение**

*Диссертация Кулика И.О. на тему: «Внутривенный лейомиоматоз. Клиника. Диагностика. Результаты лечения» соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168. Таким образом, диссертационная работа И.О. Кулика, выполненная*

под руководством Член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора И.С. Стилиди и доктора медицинских наук Ю.Г. Паяниди, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизации диагностики и лечения ВЛ,- имеющей существенное значение для специальности 14.01.12 – «онкология», а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Доктор медицинский наук, профессор,  
заведующий отделением неотложной  
хирургии приобретенных пороков сердца  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр сердечно-сосудистой  
хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ

121552, Москва,  
Рублевское шоссе, 135  
Тел. 8(495) 268-03-28  
205\_kabinet@bakulev.ru



Согласен на сбор, обработку,  
хранение и передачу моих  
персональных данных  
д.м.н. профессор Р.М. Муратов

21.10.2019

Подпись Р.М. Муратова «заверяю»

Ученый секретарь Института кардиохирургии им. В.И.Бураковского ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой  
хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

доктор медицинских наук, профессор



И.В.Кокшенев

