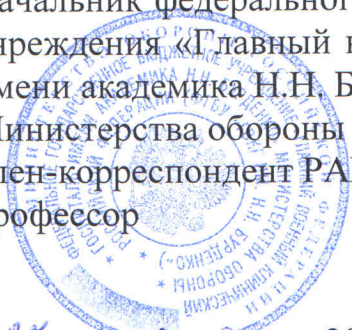


## УТВЕРЖДАЮ

Начальник федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»  
Министерства обороны Российской Федерации,  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор



Е.В. Крюков

«27» август 2019 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Бобровской Елены Анатольевны на тему «Клинико-диагностические предикторы стенотических окклюзий после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия.

### Актуальность темы

В настоящее время основным подходом в лечении пациентов с атеросклеротическим поражением аорто-подвздошно-бедренной зоны остается стратегия своевременной прямой реваскуляризации. Однако, несмотря на достижения ангиохирургии, непрерывное совершенствование и расширение технических возможностей и методов хирургических вмешательств, наиболее значимыми проблемами как открытых, так и эндоваскулярных реваскуляризирующих операций являются стенозы и окклюзии в зоне артериальной реконструкции и эндоваскулярного вмешательства, ограничивающие результаты реконструктивно-восстановительной хирургии окклюзионно-стенотических поражений аорты и артерий нижних конечностей.

В последнее время большое внимание уделяется активному исследованию функционального состояния сосудистого эндотелия и его роли в патогенезе окклюзионно-стенотических осложнений. Кроме того,

немаловажен анализ ключевых параметров иммунного ответа у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после оперативного вмешательства. Исходя из этого, возрастает актуальность изучения функционального состояния эндотелия и иммунного статуса не только на системном, но и на локальном уровне, в пораженной конечности, определение динамики изменения в послеоперационном периоде при различных типах реваскуляризирующих вмешательств.

Оценка только макрогемодинамики при атеросклеротическом поражении аорты и артерий нижних конечностей не всегда адекватно отражает состояние питания тканей, поэтому важным является изучение микроциркуляторного кровотока и механизмов модуляции в до- и послеоперационном периодах.

Таким образом, все перечисленные положения актуальны и требуют комплексного анализа предикторов стенотических окклюзий на основе исследования клинического статуса пациента, макрогемодинамики, микроциркуляции, липидного спектра, гемореологии, изучения особенностей состояния эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке до и после реконструктивных и восстановительных операций с разработкой способа прогнозирования, позволяющего обеспечить комплексный подход к ранней диагностике окклюзионно-стенотических поражений зоны артериальной реконструкции при различных типах реваскуляризирующих вмешательств.

### **Связь с планом научных исследований**

Исследование выполнено на кафедре хирургических болезней факультета последипломного образования в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГОУ ВПО Курского государственного медицинского университета по теме «Клинико-диагностические предикторы стенотических окклюзий после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте», утвержденной ученым советом Курского государственного медицинского университета.

## Новизна исследования и полученных результатов

При анализе морфологической структуры стенотических окклюзий анастомозов после реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей, проведенных на различных сроках после оперативных вмешательств, установлено, что основной причиной стенотических окклюзий после операций является непрерывное асептическое воспаление, приводящее к гиперплазии неоинтимы с ее послойной организацией вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии.

При выполнении диссертационного исследования у больных облитерирующим атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей с хронической артериальной недостаточностью (330 пациентов) при реконструктивных и восстановительных операциях впервые проведено исследование функционального состояния эндотелия, включающего в себя оценку аннексина V, молекул клеточной адгезии sVCAM-1, состояния фибринолитической активности (ингибитора и тканевого активатора плазминогена), факторов, повреждающих эндотелий (гомоцистеина, окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ) в системном и местном кровотоке до операции и после реваскуляризирующих вмешательств.

Проведен сравнительный анализ иммунного статуса у больных облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей в системном и местном кровотоке с количественной оценкой иммуноглобулинов класса IgA, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, изучена динамика иммунологического ответа при реконструктивных и восстановительных вмешательствах в системном кровотоке и оперированной конечности.

Представлены особенности функционирования системы микроциркуляции и механизмов регуляции тканевого кровотока у больных облитерирующим атеросклерозом при различных уровнях поражения артериального русла и типах реваскуляризирующих операций.

Дана комплексная оценка взаимоотношений параметров микроциркуляции, маркеров эндотелиальной дисфункции и иммунного статуса у пациентов облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей в системном и местном кровотоке до и после реваскуляризации. Сопряженное изучение этих взаимоотношений на системном и локальном уровнях раскрывает новый взгляд на патогенетические изменения у больных облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей.

Разработан новый подход к прогнозированию стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции у пациентов облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей на основе моделей логистической регрессии, учитывающих комплексную оценку функционального состояния эндотелия, иммунного статуса, данных макро- и микроциркуляции тканей нижних конечностей, липидного спектра, гемореологии, позволяющий прогнозировать развитие стенотических окклюзий зоны реконструкции в послеоперационном периоде у больных, перенесших реконструктивно-восстановительные операции.

Для проведения оперативных вмешательств на аорте предложено использование зажима аортального (патент на полезную модель №145250), зажима для бокового отжатия сосудов (патент на полезную модель №154112) и зажима для иссечения стенки аорты (патент на полезную модель №145251).

#### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Бобровской Е.А. отличается грамотным планированием и высоким методическим уровнем выполнения. Значительное количество объектов морфологического и клинического исследований позволило получить и проанализировать достаточный объем фактического морфологического и клинического материала. При выполнении работы использовались современные методы инструментальных, лабораторных, морфологических исследований.

Сформулированные автором научные положения, выводы и рекомендации основываются на точном статистическом анализе значительного количества полученных в морфологическом и клиническом исследованиях данных и логически вытекают из результатов, полностью соответствуя цели и задачам исследования.

Вышеизложенное дает основание считать научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Бобровской Е.А. обоснованными и достоверными.

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

Полученные Бобровской Е.А. в ходе выполнения диссертационной работы результаты имеют важное научно-практическое значение.

Полученные результаты будут использованы в практическом здравоохранении и в учебной работе высших медицинских учебных заведений при подготовке научно-педагогических кадров медицинских вузов. Результаты проведенных исследований окажут положительное влияние на расширение теоретических и практических знаний об эндотелиальных, иммунных нарушениях на системном уровне и в пораженной конечности и микроциркуляторных механизмах при облитерирующем атеросклерозе аорты и магистральных артерий и особенностях их изменений в зависимости от варианта реконструктивно-восстановительных операций, лежащих в основе развития стенотических окклюзий зоны артериальных вмешательств.

Продемонстрирована перспективность использования комплексной оценки системного и местного кровотока нижних конечностей, направленной на анализ показателей функциональной активности эндотелия, иммунного статуса, регионарной и микроциркуляторной гемодинамики, липидного профиля и гемостаза, как предикторов риска развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции после реконструктивных и восстановительных вмешательств при облитерирующем поражении аорты и артерий нижних конечностей.

Представлена прогностическая модель развития стенотических осложнений зоны артериальной реконструкции в зависимости от типа реваскуляризирующих вмешательств, позволяющая определить перспективы повышения эффективности результатов реконструктивно-восстановительных операций у пациентов и своевременно оптимизировать лечебную тактику и персонализированные профилактические мероприятия.

Использование инструментов для проведения оперативных вмешательств на аорте – зажима аортального (патент на полезную модель №145250), зажима для бокового отжатия сосудов (патент на полезную модель №154112) – позволит обеспечить хорошую фиксацию брюшного отдела аорты, не создавая повреждающего механического воздействия в зоне наложения инструмента на атеросклеротически измененную стенку сосуда; зажима для иссечения стенки аорты (патент на полезную модель №145251) – позволит стандартизировать выполнение формирования иссекаемого фрагмента стенки брюшного отдела аорты по размеру и конфигурации с диаметром сосудистого протеза, обеспечить необходимую ангуляцию плоскости проксимального анастомоза.

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

Представляется важным внедрение результатов и выводов диссертации Бобровской Е.А. в исследовательскую и практическую деятельность. Целесообразно при проведении реконструктивных и восстановительных хирургических вмешательств на брюшной аорте и артериях нижних конечностей по поводу облитерирующего атеросклероза у мужчин внести дополнение к обследованию пациентов с оценкой функционального состояния эндотелия, иммунного статуса и состояния микроциркуляции тканей нижних конечностей. При выполнении оперативных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей в объеме БПШ с анастомозом в позиции выше щели коленного сустава и использованием в качестве пластического материала ПТФЭ протеза учитывать уровень липопротеинов

высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП до операции, окисленных ЛПНП в системном кровотоке после операции, sVCAM-1 в системном кровотоке до операции, резерв капиллярного кровотока до операции и показатель шунтирования базального кровотока после операции; в объеме АБШ – уровень ИЛ-1 в системном кровотоке до операции и t-РА в системном кровотоке после операции; при восстановительных вмешательствах на подвздошных артериях в объеме ТБА со стентированием – лодыжечно-плечевой индекс до операции, уровень АТ III до операции, РАІ-1 в системном кровотоке до операции и резерв капиллярного кровотока после операции.

С учетом изменений микроциркуляции и нарушений механизмов контроля микрогемодинамики дополнить пред- и послеоперационный период терапией, направленной на дополнительную подготовку микроциркуляторного русла в предоперационном периоде и его коррекцию после реконструктивно-восстановительной операции вне зависимости от уровня окклюзионно-стенотического поражения и типа реваскуляризирующего вмешательства. С целью коррекции эндотелиальной дисфункции и изменений иммунного статуса в прикладной сосудистой хирургии для профилактики развития stenotической окклюзии зоны артериальной реконструкции очевидна значимость разработки и внедрения эндотелиопротективной и иммунокорректирующей терапии до и после реконструктивных и восстановительных оперативных вмешательств.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования Бобровской Е.А. внедрены в лечебную работу отделений сосудистой хирургии БМУ «Курская областная клиническая больница», ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», а также в учебный процесс кафедры хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, кафедры общей хирургии и анестезиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

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

Общая структура диссертации и ее оформление соответствует современным требованиям. Объем работы составляет 290 страниц печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов морфологических и клинических исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 50 рисунками. Список литературы содержит 576 источников, из которых 284 отечественных и 292 зарубежных авторов, что является несколько избыточным даже для научного исследования докторанта.

В целом, все разделы диссертации являются весьма содержательными, последовательно раскрывают научные идеи автора, способ изложения свидетельствует о научной зрелости исследователя.

Введение обосновывает актуальность темы, содержит формулировки цели, задач исследования и основных научных положений, включает описание научной новизны, теоретической и практической значимости.

Обзор литературы представляет собой подробный систематизированный анализ актуальных научных источников и определяет конкретное представление о современном состоянии научного знания по изучаемой проблематике. В данном разделе освещены основные стратегии реваскуляризации при поражении аорто-подвздошно-бедренных артериальных сегментов. Особое внимание уделено возможным предикторам стенотических окклюзий в зоне артериальных анастомозов и в стенке. Показана роль сосудистого эндотелия в патогенезе как атеросклеротического поражения, так и в развитии послеоперационных окклюзионно-стенотических осложнений, а также значимость состояния микроциркуляции



тканей нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе. Обзор литературы наглядно отражает актуальность темы диссертационного исследования. Следует отметить, что раздел обзора литературы завершается кратким резюме, где автор обоснованно приходит к выводу о том, что для улучшения результатов лечения больных необходимо тщательное изучение патофизиологических особенностей и механизмов, лежащих в основе развития стенотических окклюзий.

Описание материалов и методов исследования, представленное в соответствующей главе, является весьма скрупулезным, свидетельствует о полноте владения автором навыками планирования исследования, тщательной работе с имеющимися материалами и реализации заявленных методов исследования и статистического анализа полученных данных. Материалы и методы исследования отвечают поставленной цели и способствуют успешному решению сформулированных в ее рамках задач.

В третьей главе разбираются результаты морфологического исследования сосудистых анастомозов, выполненного на 123 морфологических образцах при развитии стенотических окклюзий. В ходе проведенного исследования доказано, что у пациентов облитерирующим атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей после реконструктивных операций морфологическая структура стенотических окклюзий характеризуется гиперплазией неоинтимы в виде послойной организации вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии. Наличие продуктивной воспалительной реакции, определяющей персистенцию воспаления с непрерывно продолжающейся гиперплазией неоинтимы, продиктовало необходимость проведения этапа клинического исследования с целью поиска предикторов ранней диагностики стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции.

Четвертая глава дает представление о клинических группах в соответствии с заявленным протоколом. Представлена оценка ближайших результатов реконструктивных операций, анализируются данные

клинического статуса, макрогемодинамики, состояния липидного профиля и системы гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом с окклюзионно-стенотическими изменениями. Вызывают интерес состояние эндотелиальной дисфункции и иммунного статуса у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и динамика изменения после реваскуляризирующих вмешательств, а также соотношение маркеров в оперированной конечности относительно системного кровотока.

В ходе проведенного исследования системы микроциркуляции с оценкой механизмов регуляции тканевого кровотока у больных облитерирующим атеросклерозом при различных уровнях поражения артериального русла и типах реваскуляризирующих операций показаны выраженные нарушения микроциркуляторного кровотока независимо от уровня поражения с разбалансировкой механизмов регуляции, не пришедшие в норму после хирургической коррекции магистрального кровотока. Материал в данной главе представлен очень подробно, тщательно проанализирован, хорошо иллюстрирован.

Результаты корреляционного анализа показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса и системы микроциркуляции тканей нижних конечностей у пациентов облитерирующим атеросклерозом позволили прийти к заключению, что эндотелиальная дисфункция и иммунный дисбаланс (как на системном, так и на местном уровнях) приводят к нарушению микроциркуляторных механизмов, о чем свидетельствовало наблюдаемое большое количество разнонаправленных корреляционных взаимосвязей между изученными показателями.

Заключением данной главы являются представленные в работе результаты течения отдаленного послеоперационного периода у 210 (63,6%) из 330 прооперированных пациентов с развитием и без развития stenotической окклюзии зоны артериальной реконструкции, что позволило выявить предикторы возникновения stenotических окклюзий зоны артериальной реконструкции после реконструктивных и восстановительных

операций и создать модели, построенные на основе комплексного анализа данных макрогемодинамики, липидного спектра, гемореологии, функционального состояния эндотелия, иммунного статуса с учетом состояния локального кровотока, состояния микроциркуляции и механизмов регуляции микрокровоотока нижних конечностей, прогнозирующие развитие стенотических окклюзий в послеоперационном периоде в зависимости от типа реваскуляризирующей операции. Оценка отдалённого послеоперационного периода у немногим более половины больных, вошедших в исследование, является минимально достаточной, но требуется дальнейшее наблюдение за пациентами, чей отдалённый послеоперационный период не был проанализирован.

Причиной развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкция явилась гиперплазия интимы, подтвержденная при анализе морфологических препаратов зоны анастомозов.

Заключение представляет собой отдельную главу диссертации, содержит итоги исследования и, что значительно украшает работу, формулировки перспектив исследования и дальнейшей разработки темы.

Выводы соответствуют задачам, опираются на результаты исследования и весьма обоснованы.

Практические рекомендации совпадают с результатами, аргументированы и ясно сформулированы.

#### **Публикации основных результатов диссертации в научных изданиях**

Основные положения диссертационного исследования изложены в опубликованных 76 работах, из которых 16 в рецензируемых научных журналах, получено 3 патента на изобретения.

#### **Соответствие содержания основным положениям диссертации**

Содержание полностью отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Бобровской Е.А. не имеется. В разделе «Заключение» представлены перспективы

исследований в рамках дальнейшей разработки темы. В этой связи возникает вопрос – какие из них планируются к реализации непосредственно научной школой, к которой принадлежит автор работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Бобровской Елены Анатольевны «Клинико-диагностические предикторы стенотических окклюзий после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная проблема. В работе сформулированы основные положения об эндотелиальных, иммунных нарушениях на системном уровне и в пораженной конечности и микроциркуляторных механизмах при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей, особенностях их изменений и взаимоотношений в зависимости от варианта реконструктивно-восстановительных операций, лежащих в основе развития стенотических окклюзий зоны артериальных вмешательств, что может быть расценено как научное достижение, вносящее крупный вклад в развитие науки. Разработан новый подход к прогнозированию стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции на основе комплексной оценки функционального состояния эндотелия, иммунного статуса, данных макро- и микроциркуляции тканей нижних конечностей, липидного спектра, гемореологии. Разработка указанного научного направления имеет важное медико-социальное значение, способствующее оптимизации применения персонифицированных схем профилактики и лечения пациентов облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей при различных уровнях окклюзионно-стенотических поражений аорты и магистральных артерий нижних конечностей и типах реконструктивно-восстановительных операций, а также поиску путей

эндотелиотропной, иммунокорректирующей терапии и фармакологической протекции микроциркуляторного русла.

По актуальности, научной новизне, теоретической, практической значимости и достоверности результатов, а также обоснованности выводов и практических рекомендаций диссертационная работа Бобровской Елены Анатольевны «Клинико-диагностические предикторы стенозных окклюзий после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте» соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании ученого совета ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № 5 от 27 июня 2019 г.

Начальник Центра сердечно-сосудистой хирургии  
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»,  
доктор медицинских наук

Дмитрий Леонидович Кранин

Подпись доктора медицинских наук Д.Л. Кранина  
«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров  
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

Феликс Яковлевич Гольдшмидт

105229, г. Москва, Госпитальная площадь, д.3  
+7 (499) 263-08-47  
gvkg@mil.ru

