

Отзыв

официального оппонента,

доктора медицинских наук, профессора Р.Е. Калинина
на диссертационную работу Бобровской Елены Анатольевны
на тему «Клинико-диагностические предикторы стенотических окклюзий после
операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность избранной темы. Окклюзии и стенозы зоны артериальной реконструкции составляют одну из наиболее значимых проблем в структуре осложнений после реконструктивных и восстановительных вмешательств на аорте и магистральных артериях нижних конечностей. Диссертационная работа Бобровской Елены Анатольевны посвящена важной проблеме реконструктивной ангиохирургии - комплексному подходу к диагностике окклюзионных и стенотических поражений зоны артериальной реконструкции после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте, а также разработке прогностических моделей стенотических окклюзий при различных типах реваскуляризирующих вмешательств. Большое внимание уделяется функциональному состоянию эндотелия и иммунного статуса при облитерирующем поражении не только на системном, но и на локальном уровне, регионарной и микроциркуляторной гемодинамики и особенностям изменений после оперативных вмешательств.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. В настоящее время одним из наиболее важных подходов в лечении окклюзионно-стенотических атеросклеротических поражений аорты и артерий нижних конечностей является стратегия своевременной прямой реваскуляризации. В последние годы в Российской Федерации, наряду с открытыми реконструкциями, увеличивается количество эндоваскулярных вмешательств. Однако, несмотря на достижения современной сосудистой хирургии, одной из наиболее значимых проблем как открытых, так и эндоваскулярных операций, является рестеноз в зоне анастомоза и в стенке, достигающий до 70% и ограничивающий результаты реконструктивной ангиохирургии. Это обуславливает поиск предикторов развития стенотических

окклюзий зоны артериальных реконструкций. Несмотря на большой арсенал прогностических предикторов развития стенозов и окклюзий в зоне сосудистых анастомозов и в стенке, нет прогностических моделей, учитывающих комплексный анализ клинических, инструментальных и лабораторных информативных признаков и изменений, происходящих в системной гемодинамике и нижних конечностях с учетом типа реваскуляризирующих операций.

Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования является актуальной для решения проблем лечения больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. В этой связи логично определена цель исследования, заключающаяся в улучшении результатов реконструктивно-восстановительных операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте у больных с облитерирующим атеросклерозом путем разработки прогностических критериев стенотических окклюзий на основе анализа клинико-биохимических, морфофункциональных, инструментальных данных.

Все поставленные диссертантом задачи были успешно решены в ходе выполнения исследования.

Достоверность и новизна исследования. Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующих аспектах:

- Впервые установлено, что причиной стенотической окклюзии в зоне сосудистого анастомоза после реконструктивных вмешательств является хроническое воспаление с гиперплазией неоинтимы в виде послойной ее организации вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии.
- Доказано, что эндотелиальная дисфункция и нарушения иммунного статуса на локальном уровне являются самостоятельным фактором развития и прогрессирования стеноза зоны артериальной реконструкции.
- Установлено снижение фибринолитической активности в местном кровотоке пораженной конечности до операции. Повышение концентрации PAI-1 и недостаточная секреция t-PA создают дисбаланс фибринолитической

активности. Установлен факт увеличения концентрации факторов, повреждающих эндотелий в местном кровотоке (гомоцистеина в I и II группах, окисленных ЛПНП во II и III группах), маркеров эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1 во всех группах) по сравнению с системным уровнем.

- Выявленные нарушения микроциркуляторного кровотока не нормализуются при хирургической реваскуляризации.

- Установлено, что выраженность нарушений функции эндотелия и иммунного статуса усугубляются после оперативного вмешательства.

- Впервые проведена комплексная оценка взаимоотношений параметров микроциркуляции, маркеров эндотелиальной дисфункции (аннексина V, молекул клеточной адгезии, ингибитора и тканевого активатора плазминогена), факторов, повреждающих эндотелий (гомоцистеина, окисленных ЛПНП), иммунного статуса (IgA, IgM, IgG, ЦИК, ИЛ-1, ИЛ-6) в системном и местном кровотоке у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных уровнях поражения и типах реваскуляризирующих операций.

- Разработан новый подход к прогнозированию стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции на основе моделей логистической регрессии, учитывающих комплексную оценку функционального состояния эндотелия, иммунного статуса, данных макро- и микроциркуляции тканей нижних конечностей, липидного спектра, гемореологии в зависимости от типов реваскуляризирующих операций.

- Предложены инструменты для проведения оперативных вмешательств на аорте: зажим аортальный (патент на полезную модель №145250), зажим для бокового отжатия сосудов (патент на полезную модель №154112), позволяющие обеспечить хорошую фиксацию брюшного отдела аорты, не создавая повреждающего механического воздействия в зоне наложения инструмента на атеросклеротически измененную стенку сосуда; зажим для иссечения стенки аорты (патент на полезную модель №145251), позволяющий стандартизировать выполнение формирования иссекаемого фрагмента стенки брюшного отдела аорты по размеру и конфигурации с

диаметром сосудистого протеза, обеспечить необходимую ангуляцию плоскости проксимального анастомоза.

Достоверность результатов исследований определена большим набором морфологических и клинических наблюдений, современных инструментальных, биохимических, гемостазиологических, иммуноферментных, морфологических методов исследования и способов статистической обработки.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа имеет классическое строение: введение, четыре главы, заключение, выводы и практические рекомендации, иллюстрирована 25 таблицами и 50 рисунками. Указатель литературы содержит 284 отечественных и 292 зарубежных авторов, из которых 40% опубликовано за последние 5 лет. Апробация результатов проходила на множестве конференций регионального, Всероссийского и международного уровней.

Основные положения исследования изложены в опубликованных 76 работах, из них 16 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, получено 3 патента РФ на полезные модели.

Во введении, на основании изложения актуальности проблемы, автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов в практику и учебный процесс.

Глава «Обзор литературы» содержит анализ современного состояния проблемы реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей, основных стратегий реваскуляризации при поражении аорто-подвздошно-бедренного артериальных сегментов. Показаны возможные предикторы развития стенотических окклюзий в зоне артериальных анастомозов и в стенке. Освещены данные литературы о роли сосудистого эндотелия в патогенезе окклюзионно-стенотических осложнений. Показана значимость состояния микроциркуляции тканей нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе.

Глава «Материалы и методы исследования» дает подробное описание морфологических и клинических данных исследования.

Характеристика морфологических данных исследования включала 123 морфологических образца артериальной стенки после оперативных вмешательств при развитии стенотических окклюзий зоны анастомозов после реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей.

В клиническое исследование включено 330 пациентов с облитерирующим атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей, которым выполнялись реконструктивно-восстановительные операции в бассейне интрааортального отдела аорты и инфраингвинальных артерий. Больные были распределены на три группы исследования в зависимости от типа вмешательства:

первая группа включала 140 пациентов, которым была выполнена реконструктивная операция бедренно-подколенное шунтирование;

вторая группа – 97 пациентов, которым была выполнена реконструктивная операция аорто-бедренное шунтирование;

третья группа – 93 пациента, которым была выполнена восстановительная операция транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием подвздошных артерий.

Дается подробное описание инструментальных, лабораторных, морфологических методов, используемых в исследовании, а также принцип работы и технический результат предложенных полезных моделей для оперативных вмешательствах на аорте.

В третьей главе, в ходе морфологических исследований, автор приводит доказательства того, что основной причиной стенотических окклюзий после реконструктивных операций является гиперплазия неоинтимы, которая оказывается максимально выраженной в области дистального анастомоза.

Новыми являются данные о выявлении в морфологической структуре стенотических окклюзий послойной организации неоинтимы вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии, что обосновало необходимость

проведения клинического исследования с целью поиска предикторов, ранней диагностики стенотических окклюзий зоны артериальных анастомозов.

В четвертой главе представлены основные результаты клинического исследования. Соискатель анализирует состояние макрогемодинамики, липидного профиля, системы гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом до и после реконструктивных вмешательств. Вызывает интерес состояние эндотелиальной дисфункции и иммунного статуса у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей как в системном кровотоке, так и в пораженной конечности и особенности и изменений после реконструктивных вмешательств, а также соотношения маркеров в оперированной конечности относительно системного кровотока.

На основании проведенного анализа четко показано, что у пациентов с облитерирующим атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей развиваются нарушения эндотелиальной функции с увеличением факторов, повреждающих эндотелий (гомоцистеина, окисленных ЛПНП), ростом маркеров эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1), снижением фибринолитической активности (увеличение PAI-1 и недостаточная секреция t-PA), нарушения иммунного статуса в виде дисбаланса основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и цитокинового статуса в пораженной конечности по сравнению с системным кровотоком, а при выполнении реваскуляризирующих операций прогрессируют нарушения функционального состояния эндотелия и иммунного статуса (в системном и, особенно, в местном кровотоке).

Несомненный интерес вызывает анализ особенностей функционирования системы микроциркуляции и механизмов регуляции тканевого кровотока у больных облитерирующим атеросклерозом при различных уровнях поражения артериального русла и типах реваскуляризирующих операций, который показал выраженные нарушения микроциркуляторного кровотока, независимо от уровня поражения с разбалансировкой механизмов регуляции, не нормализующиеся после хирургической коррекции магистрального кровотока.

Между показателями, характеризующими состояние макрогемодинамики и показателями микроциркуляции как базального кровотока, так и в условиях окклюзии, установлены взаимосвязи в группах исследования, отражающие их сопряженное участие в регуляции гемодинамики. Следует отметить, что изменение клинического статуса после операции и показатель шунтирования как базального кровотока, так и после окклюзионной пробы имели тесную корреляционную взаимосвязь отрицательной направленности во всех группах исследования, а лодыжечно-плечевой индекс до и после операции и резерв капиллярного кровотока - корреляционную взаимосвязь прямой направленности.

Анализ результатов течения отдаленного послеоперационного периода позволил создать модели логистической регрессии, 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 микрокровотока нижних конечностей, позволяющие прогнозировать развитие стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции в послеоперационном периоде в зависимости от типа реваскуляризирующей операции.

Морфологический анализ сосудистых анастомозов подтвердил наличие гиперплазии неоинтимы в зоне реконструкции как причину развития окклюзионно-стенотических осложнений в клинической группе исследования.

В работе имеются некоторые несущественные недочеты, касающиеся стилистических погрешностей, опечаток, подписей к таблицам и рисункам. Указанные недостатки не носят принципиального значения и при желании автора могут быть устранены, без ущерба для работы в целом.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней. Диссертационная работа Бобровской Елены Анатольевны на тему «Клинико-диагностические предикторы стенотических окклюзий после операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских

наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной научной проблемы – улучшения результатов хирургического лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей.

Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой сердечно-сосудистой,
рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии
и топографической анатомии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия),
профессор

Роман Евгеньевич Калинин

Подпись профессора Р.Е. Калинина заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Игорь Александрович Сучков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
телефон: 8(4912) 97-18-01, e-mail: r.kalinin@rzmgu.ru

«22» августа 2019 г.