

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Егорова Андрея Александровича на тему: «Комплексная оценка функции эндотелия и генетического статуса пациентов с постоянным сосудистым доступом для программного гемодиализа», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность избранной темы.

В Российской Федерации ежегодный прирост числа больных, страдающих хронической почечной недостаточностью, соответствует общемировым тенденциям. Заболеваемость почечной недостаточностью на 100 000 населения увеличилась с 61,9 до 66,4 среди всего населения и с 113,8 до 124,1 среди населения старше трудоспособного возраста в 2016-2017 годах. В 2001 году количество диализных больных составляло 7148 человек, в 2008 году - 21 357, а к 2015 году составило уже 44136 пациентов. Число больных, обеспеченных в целом заместительной почечной терапией, ежегодно увеличивалось в среднем на 9,9%. В 2015 году темп прироста больных по отношению к 2014 году составил 11,6%, что опережает среднемировой тренд. На 31.12.2018 г. в России ЗПТ получали 54953 больных с терминальной ХПН.

Для проведения программного гемодиализа одним из важнейших компонентов является наличие постоянного сосудистого доступа. В России и Европе формирование аутологического артериовенозного шунта является методом выбора при регулярном проведении процедур гемодиализа.

Остается до конца неразрешенным вопрос причин осложнений ПСД у пациентов с технически верным исполнением оперативного вмешательства. При формировании нативной артериовенозной фистулы продолжительность её работы составляет в среднем 3-5 лет и уменьшается в связи с развитием осложнений (тромбоз, стеноз, аневризма фистульной вены). Самым частым осложнением со стороны постоянного сосудистого доступа, от 60% до 90% случаев, является тромбоз артериовенозной фистулы.

Высокая частота рецидивов тромбоза требует многократных оперативных вмешательств, нестандартных подходов к формированию сосудистого доступа, как следствие увеличения количества госпитализаций в стационар и

удорожания лечения. В конечном итоге, когда использованы все варианты формирования доступов, пациенты переходят на программный гемодиализ через туннелированный катетер, что увеличивает риск септических осложнений и снижает качество жизни.

В настоящее время разработан ряд правил использования ПСД, направленных на предотвращение таких осложнений, как тромбоз, кровотечение, инфекция, развитие аневризм фистульной вены. Однако, не разработано методов обнаружения изменений в фистульной вене, снижающих качество гемодиализа, до возникновения клинических проявлений, требующих, иногда экстренной, хирургической коррекции. Также остаются не до конца изученными причины и механизм возникновения осложнений постоянного сосудистого доступа, включая и малоизученный синдром рециркуляции. Поэтому улучшение результатов лечения пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, путем оценки функционального состояния эндотелия, генетического статуса пациентов и прогнозирования эффективности функционирования постоянного сосудистого доступа представляется актуальным. В этой связи логично определена и цель исследования.

Тематика диссертации, таким образом, является актуальной как в практическом плане, так и с позиций теоретической ангиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Представленная работа основана на результатах лечения и обследования 520 больных, находившихся на лечении в различных медицинских организациях Рязанской и Московской областей за последние 20 лет. Всего же автором прооперировано и проанализировано более 2 тысяч пациентов. Кроме того, соискатель выполнил исследование 34 морфологических образцов артериовенозных фистул после их тромбоза. Данный объем исследований является достаточным для получения объективных данных.

Пациенты были разделены на семь групп для решения каждой из задач исследования. В работе использованы современные объективные методики изучения генетического статуса пациентов с ПСД и функции эндотелия артериовенозных фистул. Полученные при этом результаты подвергнуты обработке современными методами статистики. Диссертация, представляемая к защите, содержит большой фактический материал и разработки не только хирургического плана. Это является ее несомненным достоинством и сильной сторо-

ной.

Достаточное количество клинических наблюдений и сравниваемых групп, корректный подбор методик оценки функции эндотелия, его морфологии и генетического статуса пациентов, а также адекватная статистическая обработка полученного материала позволяют говорить о достоверности и обоснованности результатов и выводов исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна диссертационной работы заключается в выявлении факторов, способных повлиять на длительность функционирования постоянного сосудистого доступа.

Впервые было установлено достоверное повышение концентраций всех исследуемых маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови пациентов с острым тромбозом ПСД по сравнению с функционирующим, что свидетельствует о развитии окислительного стресса и его усугублении после тромбоза АВФ. Автором впервые выявлены полиморфизмы генов, ответственных за активность некоторых биохимических систем и функциональное состояние эндотелия у пациентов с терминальной стадией хронической болезнью почек.

На основании проведённых исследований разработан новый подход к выявлению и хирургической коррекции синдрома рециркуляции при проведении гемодиализа, учитывающий как объективные данные, так и собственный опыт автора.

Достоверность результатов исследования определена большим набором клинических наблюдений, современных морфологических, генетических и биохимических методов исследования и способов статистической обработки.

Опубликованные работы по теме диссертации, включая 7 статей в журналах Scopus, доклады на конференциях с международным участием подтверждают значимость выполненного исследования для науки.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Автор объективно определил значимость диагностических мероприятий, наиболее оптимальных с точки зрения информативности и прогноза длительного функционирования постоянного сосудистого доступа. Изучение оксидативного стресса у больных с терминальной почечной недостаточностью.

стью, находящихся на гемодиализе, играет огромную роль в понимании патогенеза осложнений и в целом течения заболевания. Полученные данные об особенностях генетического статуса таких больных имеют важное значение при прогнозировании результатов формирования постоянного сосудистого доступа. Представленные результаты анализа морфологии артерио-венозных фистул могут явиться хорошей базой для дальнейших исследований в этом направлении.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Рекомендуется использование материалов диссертации в практической деятельности отделений сосудистой хирургии, гемодиализа, нефрологии и патологической анатомии. Целесообразно освещение этих вопросов на практических занятиях со студентами медицинских ВУЗов, ординаторами и сосудистыми хирургами в рамках последипломного образования, а также издание методических рекомендаций по теме проведенного исследования. Опыт автора работы, выполнившего более 2 тысяч операций по формированию и реконструкции постоянного сосудистого доступа, может быть использован в разработке образовательных программ по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия».

Содержание диссертации, ее завершенность.

Диссертация изложена на 223 страницах печатного текста, построена по классической схеме и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Иллюстрирована 90 рисунками и диаграммами, 18 таблицами. Список литературы содержит 308 источников: 100 отечественных и 208 зарубежных авторов.

Введение состоит из основных положений, в которых на основании изложения актуальности проблемы четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов в практику и учебный процесс. При этом в разделе «Научная новизна» необходимо более конкретно отразить полученные результаты, так как само по себе выявление, изучение изменений, проведение оценки не могут являться новизной, а вот результаты интерпритации и анализа выявленных изменений и являются непосредственной новизной. А это в работе присутствует в основных главах:

В разделе «Практическая значимость» справедливо отмечено, что совокупность данных, полученных в результате исследования, поможет определить способы коррекции эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов с целью продления срока функционирования постоянного сосудистого доступа. Полученные результаты могут послужить платформой для создания алгоритма по определению рационального выбора уровня и способа оперативного вмешательства по формированию постоянного сосудистого доступа. Это одна из главных заслуг диссертанта.

Положения, выносимые на защиту, представляются обоснованными и чёткими. Однако, они больше похожи на научную новизну и логичнее было отразить их в этом разделе.

Глава «Обзор литературы» содержит детальное описание проблем заместительной почечной терапии в целом. Автор представляет интересную историческую справку, посвящённую становлению хирургии сосудистого доступа. Подробно изложены основы эндотелиальной дисфункции и генетики. Большое внимание уделено описанию маркеров эндотелиальной дисфункции. Достаточно подробно приводится описание гистологии сосудистой стенки в зоне артериовенозных анастомозов. Проанализировано большое количество источников литературы, причём большинство - иностранных. К недостаткам этого раздела стоит отнести отсутствие анализа представленных данных, противоречий в данном вопросе и его недостаточная изученность на сегодняшний день. Автор должен был акцентировать на этом внимание. Логичным бы смотрелось и резюме по данному разделу. Лишними в обзоре представляются и данные, касаемые использования диализных портов, так как собственных исследований данных устройств не проводилось.

Глава «Материалы и методы» даёт подробное описание основных клинических групп пациентов, которых лично оперировал и наблюдал автор. Все оперативные вмешательства проводились с целью формирования или реконструкции ПСД с помощью открытой либо эндоваскулярной хирургии. Настоящая диссертационная работа основана на результатах лечения и обследования 520 пациентов. Выполнен огромный объём работы.

Автор разделил всех исследуемых пациентов на 7 групп в зависимости от изучения той или иной проблемы. В исследование так же включена группа здоровых добровольцев, что, несомненно, повышает достоверность полученных результатов.

Приводятся четкие критерии отбора пациентов. Каждая из 7 групп соответствовала определенному виду исследования и имела четкие временные рамки и конкретные задачи. Однако, в тексте диссертации данные группы можно перепутать, так как они не обозначены номерами. А при делении групп на подгруппы автор указывает их как новые группы, что усложняет восприятие и требует постоянного определения, о какой группе больных идёт речь. При этом глава 3 опять начинается с характеристики больных и разделения их на группы и это повторяется неоднократно. По поводу деления больных на группы возникает вопрос: чем отличается первая подгруппа в группе 6 от 7-й группы? Это одни и те же пациенты? Более того, на странице 77 появляется ещё одно разделение на группы, но уже из общего количества 2300 случаев. Почему её нет в общей схеме исследования?

В рабочих главах автором проводится досканальное изучение параметров окислительного стресса. В результате исследования было выявлено достоверное повышение концентраций всех исследуемых маркеров в сыворотке крови пациентов с острым тромбозом ПСД по сравнению с контрольной группой, которую составили пациенты с хорошо работающими АВФ, что свидетельствует о развитии окислительного стресса и его усугублении после тромбоза.

Диссертантом доказано повышение всех маркеров функционального состояния эндотелия, свидетельствующего о наличии эндотелиальной дисфункции, которая развивается в различные сроки, но особенно резко прослеживается у пациентов с проблемными ПСД после одного и шести месяцев.

На основании проведенных исследований диссертант справедливо утверждает, что чем проблемнее доступ из-за часто возникающих дисфункций или тромбозов, тем выше значения исследуемых маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевым является раздел, в котором чётко доказано, что осложненные функциональные состояния постоянного сосудистого доступа у пациентов на диализе напрямую зависят от наличия генетических изменений. Автором выявлена связь развития осложнений с наличием определенного генетического полиморфизма.

Заключение работы представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации, хотя и содержит некоторые повторы с введением и литературным обзором.

Выводы отражают основные результаты выполненного исследования, при этом первый вывод выглядит громоздким. Более того, утверждение о том, что выявление синдрома рециркуляции осуществляется с помощью аппарата «Искусственная почка», не нуждается в доказательстве. Считаю спорным и заключение о том, что лечение данного синдрома должно быть только хирургическое, так как не было групп сравнения. Третий вывод нужно было сформулировать конкретнее: при наличии таких-то изменений ПСД будет функционировать, а при наличии таких – возникнут такие то проблемы. Об этом даже не сказано в практических рекомендациях, а это важный момент диссертации. При этом все выводы чётко соответствуют поставленным задачам и показывают новизну работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Одним из достоинств работы является подробное представление вариантов формирования артериовенозных фистул и их реконструкций при различных вариантах осложнённого течения. Данный материал представляет огромный интерес для сосудистых хирургов, занимающихся этой проблемой. Приведены интереснейшие клинические примеры, которые, однако, не пронумерованы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, является высокой, свидетельствует о научной и практической компетентности автора.

Диссертация написана грамотно, литературным языком, однако содержит некоторые несущественные недочеты, касающиеся единичных опечаток, стилистических погрешностей. Таблицы и рисунки дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются хорошей наглядной иллюстрацией к изложенной информации, однако, рисунок 17, 23 и 74 абсолютно одинаковы. Имея достаточный арсенал оперативных вмешательств, автор мог представить фотографии разных больных.

Представленные выше замечания носят дискуссионный характер и не влияют существенным образом на общую положительную оценку работы. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В ходе выполнения диссертационного исследования все поставленные диссертантом для достижения цели задачи были успешно решены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Егорова Андрея Александровича является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема оптимизации формирования постоянного сосудистого доступа для проведения программного гемодиализа, имеющая важное значение в области сердечно-сосудистой хирургии, что соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,

заведующий кафедрой хирургии

Института Последипломного Образования,

Федерального Государственного Бюджетного

Образовательного Учреждения Высшего Образования

«Ярославский Государственный Медицинский Университет»

Минздрава России

Староверов Илья Николаевич

150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д.7

тел. +7 (4852) 58-91-56; e-mail - istaroverov@mail.ru

Подпись д.м.н., доцента

И.Н. Староверова заверяю

ученый секретарь Ученого совета,

к.м.н., доцент



Потапов Максим Петрович