

## Отзыв

официального оппонента 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.**

Среди широкого спектра артериальной патологии человека наиболее распространенными являются хронические окклюзирующие заболевания аорты и артерий нижних конечностей (Покровский А.В., Зотиков А.Е, 1996; Naimović H., 1996).

Количество реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях постоянно увеличивается, наряду с этим возрастает и число пациентов, подвергшихся повторным вмешательствам. Эти цифры по различным данным колеблются от 15 до 30% (Александров Ю.В., 1997; Барсуков А.Е., 2001). Неудачи восстановительных и реконструктивных операций на артериях в отдаленном периоде во многом обусловлены стенотическим процессом с последующим тромбозом зоны анастомозов.

По данным литературы частота рестенотических поражений оперированных сосудов достигает 40-60% от общего числа вмешательств, причем в достаточно ранние сроки после хирургических манипуляций. Это служит поводом для разработки адекватной тактики при ранних реокклюзиях.

В механизме формирования реокклюзий, по мнению многих авторов, основная роль принадлежит развитию атеросклероза. Однако, согласно последних публикаций, ведущая роль в развитии рестеноза в зоне операции принадлежит дисфункции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток, воспалительным реакциям сосудистой стенки. Ряд важнейших вопросов сосудистой хирургии был решен благодаря исследованию морфологических изменений, развивающихся в сосудистой стенке после оперативного вмешательства, однако единого мнения о происходящих изменениях в стенке артерий после хирургических манипуляций нет. Таким образом, в вопросе о первопрочине рестенозов существует большое количество концепций. Мало изучены и факторы, влияющие на эти процессы.

Единичные работы, обсуждающие предикторы рестеноза и возможные маркеры дестабилизации сосудистой стенки после хирургического вмешательства, не ставят точку в решении этой проблемы. Определение факторов риска развития рестенозов могло бы улучшить результаты реконструктивных открытых и эндоваскулярных вмешательств при окклюзирующих поражениях аорты и артерий нижних конечностей.

Изучение функционального состояния и процессов дезорганизации эндотелия у оперированных больных с облитерирующим атеросклерозом не только на системном, но и на локальном уровне, как в до, так и в послеоперационном периоде могло бы дать возможность выработать алгоритмы профилактики облитерирующих осложнений, персонализировать подход к их лечению.

Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования является актуальной проблемой лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В этой связи логично определена цель исследования, заключающаяся в повышение эффективности реконструктивно-восстановительных операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте путем анализа клинико-биохимических, морфологических, инструментальных данных и разработке прогностических критериев повторных окклюзий.

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 исследования 330 больных, находившихся в отделении сосудистой хирургии БМУ «Курская областная клиническая больница» 2006-го по 2017-й год, которым выполнялись реконструктивные вмешательства на брюшной аорте и артериях нижних конечностей. Кроме того, автором было выполнено исследование 123 морфологических образцов артериальной стенки после хирургических вмешательств. Данный объём исследований является достаточным для получения объективных данных. Пациенты были разделены на три группы, не имеющие существенных различий по основным параметрам, которые могли бы повлиять на полученные результаты. В работе использованы современные объективные методики изучения рестенозов и функции эндотелия оперированных сосудов, в том числе физикальные, клинико-лабораторные, морфологиче-

ские и новейшие инструментальные исследования. 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 стороной.

Достаточное количество клинических наблюдений, репрезентативность и сопоставимость сравниваемых групп, корректный подбор методик оценки функции эндотелия и плазмо-коагуляционного звена гемостаза у исследуемых 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 хронического воспаления с гиперплазией неоинтимы в виде послойной ее организации вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии, как основной причины рестенозов анастомозируемых магистральных артерий. Автором впервые выявлено, что именно на локальном уровне эндотелиальная дисфункция и нарушения иммунного статуса являются самостоятельным фактором развития и прогрессирования стеноза зоны артериальной реконструкции. На основании проведенных исследований 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 и гемореологии.

**Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Практическая ценность представленной работы заключается в оптимизации подходов к профилактике повторных стенозов и окклюзий после реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей за счет использования современных высокоинформативных методов и технологий. Автор объективно определил значимость диагностических мероприятий, наиболее оптимальных с точки зрения информативности. Важными является собственная разработка автора математической модели, позволяющей определять риски развития окклюзирующих осложнений при реконструктив-

ных вмешательствах на артериях нижних конечностей, основанные на анализе целого ряда установленных факторов. Это позволит повысить эффективность данных вмешательств, а соответственно, и улучшить результаты лечения.

Представленные данные о морфологии реокклюзий 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 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 проведённого исследования.

#### **Содержание диссертации, ее завершенность.**

Диссертационная работа Бобровской Е.А. построена по классической схеме и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Исследование иллюстрировано 50 рисунками и диаграммами, 25 таблицами. Указатель литературы содержит 284 отечественных и 292 зарубежных автора.

В главе «Введение», на основании изложения актуальности проблемы, автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. При этом в разделе «Научная новизна» необходимо было более конкретно отразить полученные результаты, так как само по себе выявление снижения или повышения тех или иных показателей не могут являться новизной, а вот результаты интерпритации и анализа этих изменений и являются непосредственной новизной. А это в работе присутствует. Данный раздел можно было сократить за счёт более конкретных формулировок.

Используемый здесь же термин «дисиммуноглобулинемия» считаю некорректным, равно как и выражение «стенотические окклюзии», используемое на протяжении всей диссертации. Дискутабельным можно считать и предложение инструментов для проведения операций на аорте, так как связь с профилактикой рестенозов при их использовании в работе не доказана.

В разделе «Практическая значимость» справедливо отмечено, что в повседневной практике возможно применение предложенной автором про-

гностической модели окклюзирующих осложнений, способной объективно оптимизировать лечебную тактику и персонифицировать профилактические мероприятия. Это одна из главных заслуг диссертанта.

Положения, выносимые на защиту, представляются обоснованными и чёткими. Сомнения вызывает только пункт 3, где говорится о микроциркуляторных нарушениях при патологии аорто-бедренного сегмента. Совершенно очевидно, что данное утверждение не нуждается в доказательствах.

В главе «Обзор литературы» дана полная, четко изложенная информация о современном состоянии проблемы дисфункции эндотелия в развитии и прогрессировании рестеноза. Проанализировано большое количество источников литературы, в том числе иностранных. Дается подробное описание возможностей современных методик хирургического лечения облитерирующих поражений аорты и артерий нижних конечностей. Пристальное внимание уделено потенциальным механизмам формирования реокклюзии. При этом первая часть «Обзора литературы» носит больше описательный и информативный характер, не содержащий анализа представленных данных. Логично было бы сделать резюме по каждому из разделов, где обосновывалось, для чего представлена информация. Необходимо было больше внимания уделить обоснованию противоречий мнений по данной теме и необходимости собственных изысканий. Лишними в литобзоре представляются и данные, касаемые использования стентов с лекарственным покрытием, так как собственных исследований данных материалов не проводилось. Уместно также было представить недостатки уже имеющихся прогностических моделей развития рестенозов зон артериальных реконструкций для чёткого обоснования выбора собственной. Более частая авторская оценка приводимых данных более бы украсила данный раздел диссертации.

В резюме литературного обзора автор делает справедливый вывод о необходимости исследования рестеноза в зоне анастомоза. Однако изучение зоны контакта стента с артериальной стенкой не упомянуто, а оно в работе проводится.

Особого внимания заслуживает морфологическая часть работы, являющаяся несомненным украшением исследования. Автором подробно описаны изменения сосудистой стенки, происходящие после хирургических манипуляций. Отмечены особенности, характерные для процессов рестенозирования. Впервые описана многослойность формирующейся неоинтимы. При этом использование термина «аневризматическое расслоение интимы» счи-

таю спорным. Также считаю уместным объединение всех описаний морфологии в отдельную главу, так как оно встречается в разных разделах работы и выглядит разрозненным, что затрудняет формирование общего заключения по полученным данным.

В рабочих главах автором проводится досканальное изучение параметров местного и системного кровотока при разных видах хирургического вмешательства как в до, так и в послеоперационном периодах. Диссертантом показано, что исследование иммунного статуса в системном и местном кровотоке характеризуется определенным дисбалансом, а динамика послеоперационных изменений показателей отражает реакцию на операционную травму и инородный материал. Автором проведен корреляционный анализ показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и состояния микроциркуляции до операции и в послеоперационном периоде при различных типах реконструктивно-восстановительных операций. На основании этого установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи исследуемых показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса у пациентов и состояния микроциркуляции. Отмечу, что описание корреляционных взаимосвязей показателей, характеризующих состояние макро- и микрогемодинамики, представленное в рисунках 36 и 37 (стр. 155-156), трудно воспринимается и требует более подробных разъяснительных комментариев в тексте.

На основании проведенных исследований диссертант справедливо утверждает, что пациентам необходима дополнительная подготовка микроциркуляторного русла в предоперационном периоде и его коррекция после реконструктивно-восстановительных вмешательства с учетом патофизиологических механизмов, регулирующих процессы микроциркуляции. Однако, каким способом она должна достигаться, автором не указывается.

Ключевым разделом работы является раздел 4.8 «Разработка диагностического алгоритма ...». На основании полученных данных диссертант предложил математическую формулу, позволяющую определять вероятность наступления стенотических осложнений. Однако, подробного описания интерпритации полученных значений в работе не указано. Не понятно, при каком значении  $p$  – какова вероятность развития рестеноза и какие мероприятия необходимо предпринимать для его профилактики. А ведь это и являлось главной задачей работы. При этом здесь представлены формулы расчёта показателя  $Z$ , который учитывает факторы, ассоциированные с развитием окк-

люзии зоны реконструкции. При этом целевой показатель  $r$ , который и отражает вероятность рестеноза у данного пациента, не рассчитывается в данном разделе. Здесь было бы уместным привести клинический пример, при описании которого и была бы представлена диагностика, определение необходимых показателей, расчёт формулы и персонифицированная тактика для конкретного пациента.

Таблицы и рисунки дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются хорошей наглядной иллюстрацией к изложенной информации, однако, при написании названий таблиц и подписей к рисункам допущены оформительские недочёты.

Заключение работы представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации, хотя и содержит некоторые повторы с введением и литературным обзором. Оно перегружено ссылками на мнения других авторов, которые часто перекликаются с результатами полученных исследований. Тогда как в заключении должна быть подчёркнута новизна работы, которая несомненно присутствует.

Выводы отражают основные результаты выполненного исследования, но выглядят громоздкими и трудно воспринимаемыми. Вывод 8, например, состоит из 16 строк. Все поставленные задачи исследования при этом раскрыты представленными выводами в полном объёме.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Основные положения диссертационного исследования отражены в 76 опубликованных научных статьях, из них 16 - в рецензируемых научных журналах, получено 3 патента на изобретение. Материалы работы были в достаточном объёме представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе международных.

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 недочёты, касающиеся единичных опечаток, стилистических погрешностей.

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 Бобровской Елены Анатольевны является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, 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](mailto:istaroverov@mail.ru)

Подпись д.м.н., доцента

И.Н. Староверова заверяю

Ученый секретарь ученого совета,

К.м.н., доцент



Потапов Максим Петрович