

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кардиохирургическим отделением №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Иванова Алексея Сергеевича** на диссертацию Морозова Александра Александровича «Хирургическое лечение тотального аномального дренажа легочных вен у детей с двухжелудочковой физиологией кровообращения», представленную к публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15 — сердечно-сосудистая хирургия

### Актуальность

Тотальный аномальный дренаж легочных вен составляет от 1,5% до 3% от всех врожденных пороков сердца, характеризуясь крайне высокой летальностью при естественном течении заболевания, которая достигает 80% в течение первого года жизни. Выявление данного порока является абсолютным показанием к его хирургической коррекции, что явилось основанием для развития и последующего совершенствования хирургических методик формирования вено-атриального анастомоза. Разнообразие уже существующих в хирургическом арсенале оперативных техник и разработка новых обусловлена необходимостью дальнейшего улучшения результатов лечения тотального аномального дренажа легочных вен, как непосредственных, так и отдаленных, что в свою очередь обусловлено исходным состоянием пациентов, в особенности с дооперационным обструктивным легочным кровотоком, требующее вмешательства в первые часы и дни жизни ребенка. Хирургическое лечение пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен сопряжено с высоким риском стенотического поражения легочных вен в послеоперационном периоде, частота которого может достигать 20% случаев, что сопряжено с крайне неблагоприятными результатами. Поиск решения проблемы результатов

хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен ведется по целому ряду направлений, которые, помимо совершенствования собственно оперативных техник, включают анестезиологическое и реаниматологическое пособие, перфузионное обеспечение, кардиологическое сопровождение в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. В последнее время все больший интерес с точки зрения клинического применения уделяется возможностям эндоваскулярной хирургии и новым концепциям медикаментозного лечения, среди которых определенное место занимает разработка химиотерапевтических протоколов, направленных на лечение возникающего послеоперационного стенотического поражения легочных вен, а также использование баллонной ангиопластики и различных типов стентов, однако их эффективность у детей не позволяет рекомендовать к рутинному клиническому применению.

К сожалению, настоящее время эффективного решения озвученных задач пока не найдено, что свидетельствует о существовании более сложных патофизиологических процессов, и поэтому изучение как клинических, так и фундаментальных аспектов тотального аномального дренажа легочных вен является актуальной задачей, для решения которых необходим комплексный многосторонний взгляд.

Учитывая широкий спектр не до конца неизученных задач, сформулированные цель и задачи исследования представленной работы являются весьма актуальными и обоснованными.

### **Научная новизна**

Автором впервые детально изучен вопрос гистологического строения легочных вен при их аномальном впадении и их послеоперационных изменений в аспекте хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен. Изучение особенностей гистологического строения легочных вен демонстрирует исходную предрасположенность их к послеоперационным обструктивным изменениям и доказывает ее вклад в течение указанных патологических процессов. Автором убедительно продемонстрирована

значимость достижения оптимальных скоростных гемодинамических характеристик вено-атриального анастомоза и доказана их взаимосвязь с результатами оперативного лечения порока. Получены новые сведения о том, что одним из основных факторов запуска патологического послеоперационного каскада в легочных венах наряду с хирургическим воздействием является гемодинамическое повреждение вследствие турбулентного тока крови в области вено-атриального анастомоза.

На основании многолетнего мультицентрового ретроспективного наблюдения детей с тотальным аномальным дренажом легочных вен оценены непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения порока и выживаемости, выявлены факторы риска неблагоприятного течения и исхода, отмечено отсутствие взаимосвязи между выбранной оперативной техникой формирования анастомоза и отдаленным результатом.

Полученные в ходе диссертационного исследования новые данные о функциональном состоянии миокарда левого желудочка, нарушениях ритма и проводимости у пациентов с пороком в отдаленном послеоперационном периоде расширили и дополнили кардиологический профиль пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен.

В диссертационном исследовании впервые дана характеристика изменений транскриптомного профиля мезенхимальных клеток легочных вен пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен с использованием методики РНК-секвенирования и дальнейшим функциональным профилированием дифференциально экспрессированных генов.

### **Значимость для науки и практики**

Результаты исследования имеют большое научное и практическое значение. Проведенный в диссертационном исследовании анализ анатомических особенностей дренирования легочных вен при тотальном аномальном дренаже легочных вен и возникающих на этой почве специфических осложнений раннего послеоперационного периода убедительно показал значение диагностике порока, в особенности роли лучевых визуализирующих методик. На

основании выявленных предикторов неблагоприятного исхода определены общие подходы к хирургическому и перфузионному обеспечению. Определены принципы ранней оценки группы риска формирования послеоперационной легочной венозной обструкции и летальности. Сформулирован и представлен алгоритм наблюдения пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленной послеоперационном периоде. Охарактеризованы потенциально возможные нарушения ритма и проводимости у пациентов в ранние и отдаленные сроки после оперативной коррекции порока.

Полученные результаты исследования представляют практический интерес для деятельности детских кардиологических и кардиохирургических отделений, поликлинических служб.

#### **Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации**

Материал представленный в работе изложен последовательно. Количество пациентов в исследовании и длительный срок наблюдения являются достаточными для получения статистически достоверных результатов. Выполнен как ретроспективный, так и проспективный анализ. Цель исследования соответствует названию работы, сформулированные задачи раскрываются изложением результатов и их анализом. Полученные результаты объективны, подтверждены достоверными статистическими расчетами. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы.

#### **Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению**

Диссертация оформлена в классическом стиле, согласно предъявляемым требованиям, изложена на 291 странице машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 основных глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, содержащего 230 источников. Работа

иллюстрирована 38 таблицами и 79 рисунками.

**Введение.** В данном разделе автор формулирует актуальность проблемы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, перечисляют положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость выполнения данной работы.

**Раздел «Глава 1. Обзор литературы»** представляет собой тщательный анализ данных отечественной и мировой литературы, посвященной тотальному аномальному дренажу легочных вен. В разделе представлена обширная историческая справка, отражающая эволюцию хирургического лечения порока, а также современное состояние проблемы, с подробным описанием существующих хирургических концепций и оперативных техник. Отдельное внимание уделено обструктивному легочному кровотоку, как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде, обсуждены проблемы определения и оценки данных, факторы риска и возможные причины формирования обструкции легочных вен, очерчен круг возможностей для ее устранения, как имеющихся в клинической практике на сегодняшний день, так и перспективных. В главе рассмотрены гемодинамические особенности порока от момента рождения ребенка до послеоперационного периода, адаптивные механизмы системы кровообращения и их значение для послеоперационного течения. Обзор написан хорошим, литературным языком, достаточно легко читается.

**«Глава 2. Материалы и методы исследования»** содержит разделы, посвященные характеристике пациентов, включенных в исследование, современным методам обследования, подробному описанию методик исследования, использованных в работе как в клинической, так и в фундаментальной ее части. Подробно описаны применяемые хирургические методики, которые для облегчения восприятия материала иллюстрированы подробными схемами и рисунками. Изложены использованные методы статистической обработки полученных данных.

**В «Главе 3»** представлены результаты изучения фундаментальных аспектов тотального аномального дренажа легочных вен, включающих характеристику выявленных

анатомических особенностей дренирования легочных вен при различных типах порока, результаты гистологического изучения аномально впадающих легочных вен и данные проведенного молекулярно-генетического анализа. Раздел главы, посвященный изучению гистологического строения, сфокусирован на выявленных структурных особенностях венозной стенки, подтвержденных данными иммуногистохимических реакций. Изучены изменения, возникающие в области вено-атриального анастомоза, в том числе при обструктивном поражении легочных вен после оперативного лечения порока. Для облегчения восприятия представляемого материала раздел иллюстрирован достаточным количеством микрофотографий. Также представлены результаты молекулярно-генетического анализа и функционального профилирования дифференциально экспрессированных генов при тотальном аномальном дренаже легочных вен, отраженные в таблице, однако ввиду объемности материала восприятие его затруднено.

«Глава 4» содержит результаты хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен у детей, в рамках которой подробно разобраны дооперационные данные пациентов с пороком, изучен интраоперационный период, включая стратегии перфузионного обеспечения, хирургические аспекты коррекции порока. Отдельно разобраны выявленные осложнения раннего послеоперационного периода, основанные на анатомических особенностях порока. В главе подробно изучены характеристики раннего послеоперационного периода в зависимости от дооперационных и интраоперационных характеристик пациентов. Автором обсуждена важная проблема выбора тактики оперативного лечения пациентов с критическими проявлениями тотального аномального дренажа легочных вен, обоснован выбор первичного радикального вмешательства в условиях искусственного кровообращения. Изучены факторы риска госпитальной летальности при оперативном лечении порока в условиях искусственного кровообращения, с оценкой комплексного влияния выявленных факторов риска неблагоприятного исхода. В отдельном разделе главы проанализирован отдаленный послеоперационный период. Автором

сфокусировано внимание на послеоперационном обструктивном поражении легочных вен, изучены отдаленные осложнения, в том числе специфические для данного порока, влияние дооперационных и интраоперационных факторов, в том числе оперативной техники создания анастомоза, на формирование обструкции легочных вен и неблагоприятный исход в отдаленном послеоперационном периоде. Определены ранние диагностические предикторы и их пороговый уровень, доказано их влияние на выживаемость в послеоперационном периоде.

**В пятой главе** соискателем изучен вопрос состояния левого желудочка на различных этапах лечения порока, как с точки зрения фактора риска хирургического лечения, так и с позиции течения отдаленного послеоперационного периода, рассмотрен вопрос нарушений ритма и проводимости с позиции комплексного послеоперационного наблюдения.

**В заключительной главе** соискатель подводит итоги проведенной работе, приводит выводы и практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации обоснованы статистическими расчетами, соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Диссертационное исследование было одобрено локальным Этическим комитетом и утверждено Проблемной комиссией ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

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

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и полностью отражает содержание проведенного А.А. Морозовым исследования. Принципиальных замечаний по автореферату и диссертационной работе нет

#### **Сведения о внедрении результатов исследования в практику**

Полученные результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» МЗ РФ (г. Калининград), ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ (г. Красноярск), ГБУЗ «Морозовская детская

городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»,  
ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ (г. Челябинск), ФГБУ  
«Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова» МЗ РФ  
(г. Пермь).

### **Сведения о полноте публикаций**

По теме работы всего опубликовано 16 научных работ (в том числе одна статья в зарубежном издании) в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

### **Заключение**

Диссертация Морозова Александра Александровича на тему «Хирургическое лечение тотального аномального дренажа у детей с двухжелудочковой физиологией кровообращения», выполненная под научным консультированием доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Р.Р. Мовсисяна и представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. - сердечно-сосудистая хирургия является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится важное крупной научной проблемы, имеющей важное значение для сердечно-сосудистой хирургии, а именно совершенствование результатов хирургического лечения детей с тотальным аномальным дренажом легочных вен и двухжелудочковой физиологией кровообращения на основании изучения фундаментальных основ особенностей течения порока, оптимизации подходов к оперативному лечению и стратегии послеоперационного наблюдения. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему клинического материала, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций работа полностью соответствует критериям п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного



постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Морозов Александр Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. - сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор  
заведующий кардиохирургическим  
отделением №2  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Национальный медицинский  
исследовательский центр  
трансплантологии и искусственных органов  
имени академика В.И. Шумакова»  
Минздрава России

Иванов Алексей Сергеевич

Подпись Иванова А.С. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
трансплантологии и искусственных органов  
имени академика В.И. Шумакова»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Великий Дмитрий Алексеевич

25.08.2023

