

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением неотложной хирургии приобретенных пороков сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России Муратова Рауиля Муратовича на диссертацию Успенского Владимира Евгеньевича «Аневризмы восходящего отдела аорты: факторы риска, патогенетические механизмы и выбор оптимального метода лечения», представленную к публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

### **Актуальность исследования**

Аневризма восходящей аорты – серьезнейшее заболевание, характеризующееся полным или почти полным отсутствием клинической симптоматики и высоким риском жизнеугрожающих осложнений (расслоение, разрыв аорты и внезапная смерть). Большинство пациентов с этим заболеванием грудной аорты относится к группе несиндромных несемейных аневризм, и весьма актуальным является разработка принципов выбора методов лечения данной патологии с учетом ее этиопатогенеза. Как показано в литературном обзоре Успенского В.Е., однозначно установить причину расширения восходящей аорты у большинства пациентов не удастся. Дополнительная информация может быть получена при гистологическом исследовании хирургическим образом удаленной аневризмы, однако до настоящего времени нет однозначного представления о механизмах формирования патологического расширения восходящей аорты у лиц, не имеющих соответствующей семейной предрасположенности или врожденных нарушений структуры соединительной ткани. Одной из причин аневризмы грудной аорты могут быть нарушения сигнального пути TGF $\beta$ , следствием которых являются разрежение гладкомышечных клеток, разрушение эластина и деградация меди, что снижает механическую прочность аортальной стенки.

Хирургическая коррекция является единственным радикальным методом лечения аневризм восходящего отдела аорты. Аневризмы с вовлечением в патологический процесс корня аорты (области синусов Вальсальвы и синотубулярной зоны) характеризуются сопутствующими нарушениями функционирования аортального клапана, что усложняет задачу, поставленную хирургу. До настоящего времени «золотым стандартом» хирургической коррекции аневризмы восходящей аорты с вовлечением корня аорты и аортального клапана является операция Бенталла-Де Боно – полное замещение этой зоны кондуитом (клапаносодержащим протезом) с неизбежным удалением аортального клапана, даже в ситуации морфологически малоизмененных его створок. Одним из способов, позволяющих радикально устранить патологию восходящей аорты и избавить пациента от имплантации протеза аортального клапана, является операция Дэвида (протезирование корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана). Данный метод технически сложен, нет четких критериев для отбора кандидатов для операций Дэвида, предикторы рецидива аортальной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде требуют изучения.

Одной из наиболее частых врожденных аномалий сердца является двустворчатый аортальный клапан (в среднем 1,0-1,5% в общей популяции), и во многих исследованиях была показана ассоциация между этой врожденной аномалией и формированием расширения восходящей аорты, в особенности у пациентов молодого и среднего возраста. На сегодняшний день в актуальных международных клинических рекомендациях отсутствуют специальные критерии для определения лечебной тактики в отношении пациентов без факторов риска осложнений со стороны грудной аорты, с двустворчатым аортальным клапаном, не требующим коррекции и аневризмой восходящей аорты – рекомендуется использовать те же критерии, что и для пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном. Меньшие пороговые значения (диаметр восходящей аорты  $\geq 45$  мм) для принятия решения о вмешательстве на восходящей аорте рекомендуется применять лишь у пациентов с



аортальными пороками, требующими хирургической коррекции, особенно у лиц с бicuspidальным клапаном аорты. У данной категории пациентов для снижения риска периоперационных осложнений ряд авторов предлагает использовать редукционную пластику аорты, как изолированно, так и в сочетании с экзопротезированием восходящей аорты. Единая методика хирургической коррекции расширения восходящей аорты отсутствует. Обращает на себя внимание очевидный дефицит работ сравнительного плана, анализирующих непосредственные и отдаленные результаты клапаносберегающего и клапаноносящего протезирования восходящей аорты, протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с коррекцией погранично расширенной восходящей аорты или без нее, влияние особенностей аортопатии, варианта поражения аортального клапана и индивидуальных особенностей пациента, а этиопатогенез несиндромных несемейных аневризм и расширений восходящей аорты. Таким образом, актуальность диссертационной работы Успенского В.Е. не вызывает сомнений. Сформулированные автором цель и задачи исследования в полной мере отражают актуальной решаемой проблемы. Нельзя особо не выделить фрагменты исследования, посвященные поиску нарушений функционирования сигнального пути Notch и мутаций генов сигнального пути *NOTCH1*, что имеет как теоретическое, так и важное практическое значение.

**Структура и содержание работы, степень обоснованности и достоверность полученных данных, результатов и выводов, оценка ее завершенности в целом, замечания по оформлению**

Диссертация выполнена в традиционном стиле, является полностью завершенным научно-квалификационным трудом, содержит достаточный клинический материал. Работа изложена на 406 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 52 отечественных и 604 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 134 таблицами, 19 рисунками, 29 диаграммами и 5 схемами.

Во **введении** соискатель обосновывает актуальность исследования, демонстрируя как практическую, так и теоретическую значимость анализируемой проблемы, формулирует цель, задачи работы, перечисляет основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе «Этиопатогенез, диагностика и хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты (обзор литературы)»** автором представлен анализ данных научной литературы. Детально проанализированы врожденные аномалии аортального клапана, причины развития или прогрессирования расширения аорты у лиц с несиндромными несемейными аневризмами восходящей аорты, ассоциированными с трехстворчатым или бicuspidальным аортальным клапаном, клинические проявления, вопросы диагностики и лечения аневризм восходящего отдела аорты. Отмечено недостаточное количество сравнительных данных и их противоречивый характер о протезировании восходящей аорты с сохранением или протезированием аортального клапана. Нет четких критериев выбора сроков, объема операции и метода коррекции в ситуации двустворчатого аортального клапана, требующего протезирования, сочетающегося с умеренным расширением восходящей аорты. В резюмирующей части первой главы соискатель делает вывод об актуальности комплексного клинического исследования.

**Вторая глава (Материал и методы исследования)** содержит описание исследуемой когорты пациентов, дизайна исследования, использованных методов. Суммарно в диссертационное исследование было включено 195 пациентов, планово оперированных с 01.01.2009 по 01.07.2015 годы. Диссертационное исследование включает в себя два крупных основных раздела: «Исследование I» (120 пациентов), посвященное несиндромным несемейным аневризмам восходящей аорты, сочетающимся как с трехстворчатыми, так и с бicuspidальными аортальными клапанами, и «Исследование II» (75 пациентов), сфокусированное на проблеме так называемых пограничных расширений восходящей аорты, ассоциированных с двустворчатым аортальным клапаном. В отдельной группе пациентов с

двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты проведено исследование функционирования сигнального пути Notch. Средний срок (стандартное отклонение) наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде в рамках данной работы для всех пациентов составил 42.0 (22.6) месяцев, соответственно (от 3 до 102 месяцев); полнота обследования составила 88.7%. Разработанный дизайн исследования, выбранные методы позволили в полном объеме решить поставленные задачи. Формирование групп соответствует современным требованиям доказательной медицины. Изученные выборки репрезентативны, их объем достаточен для проведения статистического анализа. Описаны статистические методики, используемые при обработке результатов. Автор подробно описывает диагностические методики, способы хирургического лечения аневризм восходящего отдела аорты, ведение пациентов в послеоперационном периоде.

**Третья глава** (Хирургическое лечение несиндромной несемейной аневризмы восходящего отдела аорты, сочетающейся с гемодинамически значимым пороком аортального клапана (исследование I)) основывается на детальном обследовании когорты пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты, анализе критериев выбора способа коррекции патологии восходящей аорты и аортального клапана и особенностей операций. Автор анализирует результаты хирургического лечения исследуемой когорты пациентов, уделяет внимание сочетанным вмешательствам на аортальном клапане, восходящем отделе и дуге аорты, различным осложнениям, описывает предикторы осложнений госпитального и отдаленного периодов.

В **главе 4** (Клапаносохраняющая и клапанозамещающая хирургия несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящего отдела аорты) автор анализирует клапаносберегающее и клапаноуносящее протезирование корня и восходящего отдела аорты у пациентов с несиндромной несемейной аневризмой данного отдела аорты и аортальной регургитацией. Высокую достоверность полученных результатов обеспечивают достаточное для корректного анализа число изученных пациентов, примененная псевдорандомизация (propensity score matching) и использованные



современные статистические методы обработки данных. Автор продемонстрировал отсутствие значимых различий в частоте периоперационных осложнений у пациентов, перенесших операции Бенталла-Де Боно и операции Дэвида. Также автор показал зависимость аортальной недостаточности в отдаленном периоде после протезирования восходящей аорты с реимплантацией аортального клапана от исходного диаметра фиброзного кольца аортального клапана и высоты корня аорты.

**Пятая глава**, озаглавленная «Протезирование двустворчатого аортального клапана в условиях пограничного расширения восходящей аорты (исследование II)», посвящена анализу дооперационных данных, непосредственных и отдаленных результатов протезирования двустворчатого аортального клапана по поводу сформировавшегося тяжелого аортального стеноза, сочетающегося с «пограничным» расширением восходящей аорты (45-50 мм). Автор изучил непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов данной когорты, которым выполнялись различные варианты операций: изолированное протезирование двустворчатого аортального клапана, протезирование аортального клапана в соответствии с редуционной пластикой или протезированием восходящего отдела аорты. Отдельно в пятой главе автор выполнил сравнительный анализ результатов изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана и протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с хирургической коррекцией ассоциированного расширения восходящей аорты с использованием псевдорандомизации пациентов сравниваемых групп методом propensity score matching. Соискатель продемонстрировал эффективность редуционной пластики восходящей аорты у лиц, не имеющих артериальной гипертензии, и доказал отсутствие значимой прогрессии в отдаленном периоде размеров аорты в зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции.

В **шестой главе** (Этиопатогенетические аспекты несиндромного несемейного патологического расширения восходящей аорты) Успенский В.Е. детально анализирует факторы риска аортопатий, морфофункциональные

особенности аортального клапана и восходящей аорты у всех 195 пациентов, включенных в диссертационное исследование. Автор анализирует особенности структуры стенки аорты по данным патогистологического исследования операционного материала, полученного от больных с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты, а также от пациентов с пограничным (45-50 мм) расширением восходящей аорты, ассоциированным с двустворчатым аортальным клапаном. Весьма интересен выявленный соискателем недостаток морфологических изменений структуры стенки восходящей аорты не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм. Отдельная часть шестой главы посвящена исследованию функционирования сигнального пути Notch у группы больных с двустворчатым аортальным клапаном и ассоциированной аневризмой восходящей аорты. В ходе первоначального исследования исходного уровня экспрессии генов сигнального пути Notch соискатель показал снижение уровней экспрессии *NOTCH1*, *NOTCH4* и *DLL4* по сравнению с контрольной группой. Также автором были выявлены нарушения NICD- и TGFβ-индуцированной активации нарушения эндотелиально-мезенхимального перехода, а также получены свидетельства нарушения запуска программы эндотелиально-мезенхимального перехода в ответ на активацию лигандов Notch. Интересно, у лиц с бicuspidальным аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты не было выявлено мутаций гена *NOTCH1*.

**В Заключение** диссертант подводит итоги проделанной работе, приводит выводы и практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации обоснованы статистическими расчетами, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Диссертационное исследование было одобрено локальным Этическим комитетом и утверждено Проблемной комиссией ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне. Реализованный Успенским В.Е. подход к набору

материала, его статистической обработке подтверждает достоверность полученных выводов и обоснованность практических рекомендаций. В зависимости от поставленных задач, автором в ходе исследования были использованы как методы одномоментного анализа, так и проспективное наблюдение.

Автореферат четко отражает содержание работы. Иллюстративный материал облегчает восприятие сути проведенных исследований. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования объективны, подтверждены достоверными статистическими расчетами. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Для статистического анализа данных были использованы программные продукты Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.), PAST версий 3.2 и 4.0 (<http://folk.uio.no/ohammer/past/>), в которой реализованы современные наиболее надежные непараметрические процедуры статистического оценивания и проверки статистической значимости наблюдаемых эффектов с применением перестановочно-рандомизационных алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло. В ходе статистической обработки автором использована псевдорандомизация методом propensity score matching с поиском ближайшего соседа. Для оценки влияния различных переменных на наступление событий в отдаленном послеоперационном периоде был использован логистический регрессионный анализ. Взаимодействия между характеристиками пациентов и переменными, относящимися к ассоциированным с аортой факторами риска неблагоприятных событий, также оценивались. Граничные значения переменных, оказывающих значимое влияние на события в отдаленном периоде, оценивались при помощи ROC-анализа с учетом стандарта (ГОСТР 53022.3-2008) с использованием программ EasyROC, MetaboAnalyst, BoxPlotR.



### **Сведения о полноте публикаций**

Автором опубликована 31 печатная работа, в том числе 10 статей в зарубежных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных, и 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Соавторство в 1 патенте на изобретение. Соискатель является соавтором двух глав монографии «Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е издание, переработанное и дополненное», а также членом рабочей группы по подготовке клинических Рекомендаций Европейского кардиологического общества / Европейского общества кардиоторакальных хирургов по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца 2017 г.

### **Научная новизна исследования**

Диссертационная работа Успенского В.Е. содержит новые данные о об эффективности клапаносберегающего и клапанозамещающего протезирования восходящей аорты по поводу несемейных несиндромных аневризм, а также протезирования двустворчатого аортального клапана, сочетающегося с пограничным расширением восходящей аорты: отдаленные результаты плановых хирургических вмешательств на корне и восходящей аорте не связаны с исходными этиопатогенетическими особенностями, морфологическими характеристиками восходящего отдела и дуги аорты, а также индивидуальными особенностями пациентов. Новым является анализ отдаленных результатов различных методов хирургической коррекции несиндромных несемейных аневризм восходящего отдела аорты и сопутствующего порока аортального клапана, а также гемодинамически значимых нарушений функционирования двустворчатого аортального клапана у пациентов с расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм в зависимости от этиопатогенеза аортопатии и объема хирургической коррекции. Соискатель оценил эффективность и безопасность протезирования корня и восходящей аорты с сохранением аортального клапана методом

реимплантации с учетом анатомических особенностей корня аорты при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты, сочетающейся с аортальной регургитацией, и доказал прогнозируемость отдаленных результатов реимплантации аортального клапана, базирующихся на исходных значениях высоты корня аорты и диаметра фиброзного кольца аортального клапана. Одним из итогов работы стала оптимизация стратегии хирургического лечения расширения восходящего отдела аорты у больных с бicuspidальным клапаном аорты, требующим протезирования, и ассоциированным расширением восходящего отдела аорты: результаты протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой или протезированием восходящей аорты при ее диаметре от 45 до 50 мм сходны; определяющим прогрессию расширения восходящей аорты в отдаленные сроки после ее редуционной пластики фактором является некорригированная артериальная гипертензия. Автор получил данные об этиопатогенезе несиндромных и несемейных расширений восходящего отдела аорты у пациентов с трех- и двустворчатым аортальным клапаном: не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм отсутствуют морфологические изменения структуры стенки аорты; в эндотелиальных клетках пациентов с двустворчатым клапаном аорты и расширением последней в восходящем отделе имеется снижение активности сигнального пути Notch, что выражается в неэффективном процессе эндотелиально-мезенхимального перехода.

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

Научная ценность рассматриваемого диссертационного исследования определяется прежде всего комплексным подходом к решаемой проблеме. Диссертационная работа вносит вклад в разработку проблемы прогнозирования эффективности и определения безопасности клапаносохраняющего протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана при несемейной несиндромной



аневризме данной зоны аорты, сочетающейся с аортальной недостаточностью: при исходных значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана  $>27$  мм и/или индексированных значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана  $>15$  мм/м<sup>2</sup> необходимо рассмотреть вопрос об отказе от клапаносохраняющего вмешательства с реимплантацией аортального клапана. Автор предлагает рекомендации по ведению пациентов с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования, и погранично расширенным восходящим отделом аорты (45-50 мм): необходимо избегать выполнения редуционной пластики восходящей аорты у лиц с артериальной гипертензией. Соискатель сформулировал рекомендации по выбору объема хирургической коррекции при несиндромной несемейной аневризме и пограничном расширении восходящей аорты: при диаметре восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы менее 45 мм, на уровне отхождения брахиоцефального ствола – менее 40 мм, профилактическое протезирование корня и/или дистальной части восходящей аорты с захватом дуги аорты нецелесообразно. Практическая направленность проведенных автором исследований несомненна. Внедрение установленных автором критериев позволяет повысить эффективность и безопасность оказания помощи пациентам с расширениями восходящей аорты различной степени, ассоциированными как с трехстворчатым, так и с двустворчатым аортальным клапаном. Выделенные в рамках исследования предикторы неблагоприятных событий позволяют оптимизировать наблюдение за пациентами в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на отечественных и международных конференциях и симпозиумах, в том числе в виде стендовых и устных докладов: XX, XXIII, XXIV, XXV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (2014, 2017, 2018, 2019 гг., Москва), XXI Ежегодная сессия ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (20-23 мая 2017 г., Москва), заседание секции сердечно-сосудистой хирургии Хирургического общества имени Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, 19 апреля 2017), Всероссийская научно-практическая конференция



с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине – 2017» (Санкт-Петербург, 26-28 апреля 2017 г.), Научные сессии Американской Ассоциации Сердца (12-16 ноября 2016 г., Новый Орлеан, США), Конгрессы Европейского кардиологического общества 2015 г. (Лондон), 2018 г. (Мюнхен).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертация Успенского Владимира Евгеньевича на тему «Аневризмы восходящего отдела аорты: факторы риска, патогенетические механизмы и выбор оптимального метода лечения», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.25 – сердечно-сосудистая хирургия, выполненная под научным консультированием доктора медицинских наук, профессора М.Л. Гордеева, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной для сердечно-сосудистой хирургии научной проблемы: разработка принципов выбора хирургических методов лечения аневризм и расширений восходящего отдела аорты с учетом этиопатогенеза заболевания, улучшена методика протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана, усовершенствовано хирургическое лечение расширения восходящей аорты, сочетающегося с двустворчатым аортальным клапаном, доказано дефекта сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках стенки аневризматически расширенной аорты лиц с двустворчатым аортальным клапаном. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций работа полностью

соответствует критериям пп. 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 наук, а сам автор, Успенский В.Е., заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент,  
заведующий отделением неотложной хирургии  
приобретенных пороков сердца  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр сердечно-сосудистой хирургии  
им. А.Н. Бакулева» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Р.М. Муратов

Подпись доктора медицинских наук, профессора Муратова Равиля Муратовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии  
им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

02.12.2020г.



Н.О.Сокольская

Контактная информация  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени  
А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)  
121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135  
+7 (495) 414-76-46  
r\_muratov@bk.ru