

Отзыв

Официального оппонента, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, руководитель отделения реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Чарчяна Эдуарда Рафаэловича на диссертационную работу Успенского Владимира Евгеньевича «Аневризмы восходящего отдела аорты: факторы риска, патогенетические механизмы и выбор оптимального метода лечения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Успенского Владимира Евгеньевича посвящена актуальным вопросам сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии и генетики – комплексному подходу к лечению несиндромных несемейных аневризм и пограничных расширений восходящего отдела аорты, ассоциированных с двустворчатым аортальным клапаном, разработке принципов выбора методов лечения этих заболеваний с учетом их этиопатогенеза.

Аневризма восходящей аорты отличается комбинацией малозначимых или отсутствующих клинических проявлений и высоким риском серьезных осложнений (расслоения, разрыва аорты и внезапной смерти). Около 75% пациентов с аневризмами восходящей аорты относятся к группе несиндромных несемейных аневризм, ассоциированных с трехстворчатым или двустворчатым аортальным клапаном. У большинства пациентов не удается установить явную причину развития аневризмы аорты; некую помощь в этом вопросе может оказать патогистологическое исследование, возможное только после операции удаления патологически измененных тканей и исследования операционного материала. Одной из причин патологического расширения аорты могут быть нарушения сигнального пути TGF β , следствием которых являются разрежение гладкомышечных клеток, разрушение эластина

и деградация меди, что снижает механическую прочность аортальной стенки. Единственным методом радикального лечения аневризмы восходящей аорты является хирургический. В условиях проксимально расположенной аневризмы корня аорты в патологический процесс неизбежно вовлекается аортальный клапан, что у многих пациентов требует одномоментного вмешательства на аортальном клапане и восходящей аорте. Оптимальным методом хирургического лечения данной патологии в настоящее время остается операция Бенталла-Де Боно – протезирование аортального клапана, корня и восходящего отдела аорты клапаносодержащим протезом (кондуитом). Имплантация искусственного клапана в аортальную позицию (прежде всего – механического протеза) обуславливает риск клапан-ассоциированных осложнений. Альтернативным вариантом является клапаносберегающее протезирование корня и восходящего отдела аорты, однако общепринятые четкие критерии выбора данного метода лечения отсутствуют, факторы рецидива аортальной недостаточности и послеоперационных осложнений требуют дальнейшего изучения.

Двустворчатый аортальный клапан является одной из самых частых врожденных аномалий формирования аортального клапана, и у многих пациентов наблюдается ассоциация этой врожденной аномалии и патологического расширения восходящей аорты. В настоящее время не сформулированы четкие критерии, позволяющие персонализировать лечение пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты. Нет общепринятой методики коррекции расширения восходящей аорты у больных данной категории.

Отсутствие комплексного анализа непосредственных и отдаленных результатов протезирования восходящей аорты, как клапаноуносящего, так и клапаносохраняющего, протезирования двустворчатого аортального клапана в условиях погранично расширенной восходящей аорты, актуальных сведений об этиопатогенезе несиндромных несемейных аневризм и расширений восходящей аорты, а также расширений данного отдела аорты, ассоциированных с двустворчатым аортальным клапаном, создают запрос на

дальнейшие исследования в этих областях сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии, молекулярной биологии и генетики.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна исследования

В данном исследовании получены новые данные о безопасности и эффективности различных вариантов протезирования корня и восходящего отдела аорты, включая клапаносохраняющее протезирование корня аорты с реимплантацией аортального клапана, а также о хирургической коррекции расширения восходящей аорты, ассоциированного с двустворчатым аортальным клапаном. Доказана прогнозируемость отдаленных результатов реимплантации аортального клапана, базирующихся на исходных значениях высоты корня аорты и диаметра фиброзного кольца аортального клапана. Проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения 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. Оптимизирована стратегия хирургического лечения расширения восходящего отдела аорты у больных с бicuspidальным аортальным клапаном, требующим протезирования, и ассоциированным расширением восходящего отдела аорты. Получены новые данные об этиопатогенезе несиндромных и несемейных расширений восходящего отдела аорты у пациентов с трех- и двустворчатым аортальным клапаном; впервые в Российской Федерации доказано снижение активности сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты.

Исследование выполнено на большом и тщательно отобранном материале: включено 195 пациентов с несиндромными несемейными аневризмами восходящей аорты, а также расширениями восходящей аорты 45-

50 мм, ассоциированных с двустворчатым аортальным клапаном. 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%.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Диссертационная работа Успенского В.Е. представляет очевидный клинический интерес. Автором проведен всесторонний анализ результатов применения различных подходов к хирургическому лечению аневризм восходящего отдела аорты с поражением как тубулярной части восходящей аорты, так и корня, а также с вовлечением проксимальной части дуги аорты. Оценено влияние выбора метода коррекции аневризмы восходящей аорты на ранние и отдаленные послеоперационные результаты лечения, и показано, что отдаленные результаты планового хирургического лечения несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты не связаны с ее исходными этиопатогенетическими особенностями, морфологическими параметрами восходящего отдела и дуги аорты, а также индивидуальными характеристиками пациентов. Продемонстрировано, что предикторами летальности в отдаленном периоде являются прирост уровня креатинина после операции >55 мкмоль/л, минимальная скорость клубочковой фильтрации после операции <45 мл/мин/м², уровень С-реактивного белка на момент выписки из стационара >86 мг/л, абсолютное и индексированное значение массы миокарда левого желудочка в ближайшем послеоперационном периоде, соответственно, >359 г и >199 г/м². Автором также выявлено, что предикторами рецидива аортальной недостаточности в отдаленном периоде после операции Дэвида являются абсолютное и индексированное значения диаметра фиброзного кольца аортального клапана до хирургической коррекции, соответственно, >27 мм и >15 мм/м². Автор продемонстрировал, что скорость прироста диаметра восходящей аорты после изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана, ассоциированного с

расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм, составляет 0,7 мм/год; скорость прироста диаметра восходящей аорты после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуccionной пластикой восходящей аорты при исходном диаметре восходящей аорты от 45-50 мм составляет 0,24 мм/год. В исследовании доказано, что при протезировании восходящей аорты в сочетании с коррекцией аортального порока по поводу несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты в случае отсутствия значимого расширения корня аорты и дистального отдела восходящей аорты в отдаленном послеоперационном периоде при средних сроках наблюдения в течение 3,5 лет не наблюдается значимой прогрессии расширения грудной аорты в зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции. Кроме того, получены важные данные об эффективности и безопасности редуccionной аортопластики восходящей аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном, не имеющих артериальной гипертензии. Продемонстрирован факт отсутствия 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. Весьма актуальной является информация о том, что в эндотелиальных клетках стенки аорты пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и ассоциированной аневризмой восходящей аорты имеется снижение активности сигнального пути Notch.

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют пересмотреть показания к оперативному вмешательству по поводу аневризм восходящего отдела аорты, улучшить планирование клапаносохраняющих операций на корне и восходящем отделе аорты, оптимизировать подходы к лечению аортальных пороков у лиц с двустворчатым аортальным клапаном и ассоциированным расширением восходящей аорты. Полученные данные представляют практический интерес для клинической деятельности любого кардиохирургического и кардиологического подразделения. Новые сведения

об этиопатогенезе аневризмы аорты улучшают понимание патологических процессов, протекающих в стенке восходящей аорты.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования 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 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. Работа иллюстрирована 134 таблицами, 19 рисунками, 29 диаграммами и 5 схемами.

Во **введении** соискатель приводит аргументы в пользу актуальности исследования, раскрывает цель и задачи, подчеркивает научную новизну, теоретическую, практическую значимость, и формулирует основные положения, выносимые на защиту.

В **главе 1** автором проанализировано достаточное количество как отечественных, так и зарубежных публикаций по проблеме хирургического лечения пациентов с аневризматической патологией восходящего отдела аорты, врожденными аномалиями аортального клапана. Приведена обширная историческая справка, а также подробное описание классификации аневризм грудного отдела аорты, включающее анатомические и этиологические факторы. Также подробно изложены существующие представления об этиопатогенезе несиндромных несемейных аневризм восходящей аорты, а также пограничных расширений восходящей аорты, ассоциированных с двустворчатым аортальным клапаном. Показаны клинические проявления

аневризматического процесса и нюансы диагностических исследований. Приводится детальный анализ морфологических особенностей восходящей аорты с акцентом на возможные варианты клапаносберегающей коррекции. Далее изложены данные мировой литературы, касающиеся тактики хирургического лечения при аневризмах восходящего отдела с подробным описанием всех применяемых типов операций и встречаемости осложнений.

Соискатель указывает на противоречивый характер данных, полученных разными исследователями касательно вопроса клапаносохраняющего и клапаноуносящего протезирования корня аорты, определения объема вмешательства и вида хирургической коррекции у лиц с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования, и умеренным расширением восходящей аорты. Диссертант широко освещает проблему определения показаний и выбора объема реконструкции у пациентов этой категории. Отдельный раздел посвящен вопросам этиопатогенеза патологических расширений восходящей аорты, ассоциированных как с двустворчатым, так и с трехстворчатым клапаном аорты. Развернуто представлены причины развития или прогрессирования дилатации аорты у лиц с несиндромными несемейными аневризмами восходящей аорты, ассоциированными с трехстворчатым или двустворчатым аортальным клапаном. Обобщая пласт нерешенных вопросов касательно этиопатогенеза несиндромных несемейных аневризм восходящей аорты, подходов к хирургическому лечению, выбора кандидатов для клапаносберегающего протезирования восходящей аорты и определения оптимальной методики коррекции, подходов к ведению пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и ассоциированным расширением восходящей аорты, автор последовательно подводит читателя к выводам о необходимости клинического исследования. Литературный обзор написан хорошим, доступным языком.

В главе 2 автор описывает клинический материал и примененные методы исследования. В диссертационное исследование было включено 195 пациентов с несиндромными несемейными аневризмами и расширениями

восходящей аорты, сочетавшимися с трехстворчатыми и двустворчатыми аортальными клапанами. Все пациенты проходили хирургическое лечение в плановом порядке в период с 01.01.2009 по 01.07.2015 гг. В этой главе обосновывается формирование групп исследования, представлена структурная характеристика сравниваемых групп пациентов. Автор приводит детальное описание методик хирургического лечения аневризм восходящего отдела аорты, проксимальной части дуги аорты, обращая внимание читателя не только на технических аспектах проведения операций, но и на обеспечении анестезиологического и перфузиологического пособий. Изложены статистические методы, примененные для обработки полученных данных. Объем клинических наблюдений достаточен для дальнейшего корректного анализа.

В 3 главе «Хирургическое лечение несиндромной несемейной аневризмы восходящего отдела аорты, сочетающейся с гемодинамически значимым пороком аортального клапана (исследование I)» автор фокусирует внимание на дооперационных характеристиках пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты, анализирует критерии выбора того или иного способа коррекции, особенности проведения хирургических вмешательств. Далее соискатель подробно изучает результаты оперативных вмешательств, не обходя своим вниманием случаи сочетанных операций на восходящем отделе, дуге аорты и аортальном клапане.

В главе 4 «Клапаносохраняющая и клапанозамещающая хирургия несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящего отдела аорты» автор обсуждает немаловажную проблему протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана. В данный раздел исследования были включены лица с аортальной недостаточностью вследствие преимущественного расширения зоны корня аорты; сами по себе створки аортального клапана у этих больных не имели морфологических изменений. Наглядно показано, что у данной когорты больных риск периоперационных осложнений существенно не отличается от такового у пациентов, которым выполняется протезирование аортального клапана, корня

и восходящего отдела аорты клапаносодержащим протезом (кондуитом) – операция Бенталла-Де Боно. Также соискатель показал связь рецидива аортальной недостаточности в послеоперационном периоде с исходными параметрами аорты: высотой корня аорты и диаметром фиброзного кольца аортального клапана. Глава последовательно построена.

В главе 5 «Протезирование двустворчатого аортального клапана в условиях пограничного расширения восходящей аорты (исследование II)» автор разбирает исходные данные пациентов с умеренным расширением восходящей аорты (45-50 мм), сочетающимся с тяжелым стенозом бicuspidального клапана аорты, и результаты различных видов оперативной коррекции этой патологии: протезирование аортального клапана изолированно либо в сочетании с вмешательством на восходящей аорте. Отдельно в этой главе проводится сравнительная оценка результатов изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана и протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с хирургической коррекцией ассоциированного расширения восходящей аорты. Продемонстрирована эффективность редуционной пластики восходящей аорты у лиц, не имеющих артериальной гипертензии. Доказано отсутствие значимой прогрессии в отдаленном периоде размеров аорты в зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции.

В главе 6 «Этиопатогенетические аспекты несиндромного несемейного патологического расширения восходящей аорты» приводится детальный анализ факторов риска, морфофункциональных особенностей аортального клапана и восходящей аорты у всей исследуемой когорты пациентов. Описаны гистологические характеристики стенки аорты у пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты, а также у лиц с умеренным (45-50 мм) расширением восходящей аорты, ассоциированным с двустворчатым аортальным клапаном. Продемонстрирован факт отсутствия 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. В разделе главы 6, посвященном исследованию профиля экспрессии генов сигнального пути Notch на отдельной когорте пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и двустворчатым аортальным клапаном, автор проанализировал исходный уровень экспрессии генов данного сигнального пути и продемонстрировал снижение уровней экспрессии *NOTCH1*, *NOTCH4* и *DLL4* в сравнении с контрольной группой. Далее автор продемонстрировал нарушения NICD- и TGF β -индуцированной активации нарушения эндотелиально-мезенхимального перехода, а также подтвердил данные о нарушении запуска программы эндотелиально-мезенхимального перехода в ответ на активацию лигандов Notch. Каких-либо мутаций гена *NOTCH1* у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты соискателем выявлено не было. Таким образом, в исследуемой когорте пациентов доказано снижение активности сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках стенки аорты.

Полученные автором данные представляют как практический, так и теоретический интерес для современной сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии. Отсутствие существенного влияния методики коррекции аневризмы восходящей аорты и более значимая роль индивидуальных характеристик пациентов позволит персонализировать подходы к лечению. Несмотря на наличие в арсенале хирурга достаточно широкого спектра реконструктивных операций на восходящей аорте, проблема клапаносберегающих вмешательств на корне аорты остается одной из наиболее актуальных. В данном диссертационном исследовании показано, что использование методики протезирования корня аорты с реимплантацией аортального клапана характеризуется сходными показателями госпитальной летальности с клапаноуносящими способами коррекции, сопоставимым числом отдаленных осложнений. Отдаленный прогноз ухудшается при исходном диаметре фиброзного кольца аортального клапана >27 мм. Редукционная пластика восходящей аорты при ее расширении от 45 до 50 мм в сочетании с протезированием двустворчатого аортального клапана является

безопасным и эффективным методом коррекции у пациентов, не имеющих артериальной гипертензии. Признаком, определяющим прогрессию расширения восходящей аорты после ее редуционной пластики в сочетании с протезированием двустворчатого аортального клапана, является некорригированная системная артериальная гипертензия с уровнем систолического артериального давления более 138 мм рт.ст. Важными являются новые сведения о гистологической структуре восходящей аорты: морфологические (гистологические) изменения структуры стенки восходящей аорты отсутствуют 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. Естественно, несмотря на проведенное диссертационное исследование и полученные результаты, необходим дальнейший анализ проблемы хирургии грудной аорты. Целесообразны дальнейшие исследования, касающиеся состояния стенки и конфигурации аорты, биомеханики и гидродинамики.

Заключение

В данной части диссертационной работы соискатель обобщает клинический материал и дает трактовку полученным результатам.

Выводы и практические рекомендации

Выводы и практические рекомендации обоснованы статистическими расчетами. Они являются следствием приведенных в работе результатов, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, и могут быть применены в клинической деятельности любого кардиохирургического или кардиологического подразделения.

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и полностью отражает содержание диссертационного исследования Успенского В.Е.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

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.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в работе Успенского В.Е., внедрены в практику 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

При анализе представленных данных обращает на себя внимание следующий момент:

1. Известно, что использование различных способов защиты миокарда (кровяная или фармакохолодовая кардиоплегия), а также путей введения кардиоплегии (анте- либо ретроградно) может быть ассоциировано с различными особенностями и осложнениями периперационного периода. В работе нет указаний на распределение пациентов различных групп по признаку использования того или иного способа защиты миокарда и пути введения кардиоплегии.
2. В вашем исследовании указано, что предиктором прогрессирования дилатации восходящей аорты после экзопротезирования являлась артериальная гипертензия

Таким образом, представляется уместным сформулировать следующий вопрос:

1. Как осуществлялся выбор того или иного способа и метода введения кардиоплегии и повлияли ли эти факторы на результаты лечения?
2. Изучалась ли роль гистологических изменений в стенке аорты, а также возраста и генетической патологии в степени прогрессии дальнейшей дилатации аорты после ее окутывания?

Принципиальных замечаний по сути выполненной работы нет. Небольшое число стилистических неточностей и пунктуационных ошибок не снижают несомненную научную и практическую ценность работы.

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 д.м.н., профессора Гордеева М.Л., является законченной научно-квалификационной работой, обладающей внутренним единством, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны принципы выбора хирургических методов лечения аневризм и расширений восходящего отдела аорты с учетом этиопатогенеза заболевания, усовершенствованы клапаносохраняющие методы коррекции аневризм восходящей аорты и лечение пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты, а также получены новые данные об этиопатогенезе аневризм восходящей аорты, совокупность которых можно охарактеризовать как научное достижение, имеющее важное научно-практическое значение для сердечно-сосудистой хирургии. Внедрение новых, научно обоснованных методик персонализированного подхода к лечению аневризм и расширений

восходящей аорты вносит значительный вклад в медицинскую науку и практику здравоохранения. 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 ее автор, Успенский Владимир Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Официальный оппонент, доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН,
руководитель отделения реконструктивно-восстановительной
сердечно-сосудистой хирургии
ФГБНУ «Российский научный центр
хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Э.Р. Чарчян

Подпись доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН
Чарчяна Эдуарда Рафаэловича заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Российский
научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»
кандидат медицинских наук

30.11.2020



А.А. Михайлова

Контактная информация

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского»)

119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

+7 (499) 246-6369

nrcs@med.ru