

Утверждаю

Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»
доктор биологических наук,
профессор, академик РАН
В.А. Степанов



«22» 08 2023

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Морозова Александра Александровича на тему «Хирургическое лечение тотального аномального дренажа легочных вен у детей с двухжелудочковой физиологией кровообращения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) является пятым по частоте встречаемости цианотическим врожденным пороком сердца с крайне высокой (до 80%) смертностью при его естественном течении уже к концу первого года жизни. Хирургическая коррекция порока является единственным и безальтернативным методом лечения с приемлемым в настоящее время уровнем госпитальной летальности.

Тем не менее, в настоящее время нет единой, «универсальной» хирургической техники операции. На сегодняшний день существует большой арсенал оперативных вмешательств формирования как прямого

вено-атриального анастомоза при проведении хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен, так и с использованием атрио-перикардальной («бесшовной») хирургической пластики в различных модификациях. Данное разнообразие подходов и методик наглядно демонстрирует продолжающийся поиск путей совершенствования результатов хирургического лечения, обусловленный как необходимостью улучшения непосредственных результатов операций, так и в особенности снижения частоты развития тяжелых осложнений со стороны легочных вен и уровня летальности в отдаленном периоде.

Формирование легочной венозной обструкции после хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен является крайне тяжелым осложнением, к профилактике которого в послеоперационном периоде приковано внимание всех специалистов. Клиническая и социальная значимость данного осложнения, выявляемого в 5-20% случаев, и обусловлена крайне затруднительным и малоэффективным консервативным ведением таких пациентов, а также высоким уровнем летальности среди них, в особенности при ранней манифестации после оперативного лечения порока. Среди причин возникновения обструктивного поражения легочных вен в послеоперационном периоде обсуждаются различные анатомические особенности строения легочных вен при тотальном аномальном дренаже. На их нивелирование направлен весь спектр хирургических техник, которые, однако, не устраняют существование данной проблемы полностью. Кроме того, даже при понимании известных факторов риска, предполагаемой «хрупкости» легочных вен, вопрос собственно механизма формирования послеоперационной легочной венозной обструкции остается открытым, поскольку далеко не во всех случаях у пациентов с пороком и с имеющимися вышеупомянутыми факторами, риск формирования послеоперационной легочной венозной обструкции реализуется на практике. Значимостью проблемы формирования послеоперационной

обструкции легочных вен обусловлен поиск альтернативных путей ее решения (включая медикаментозные и эндоваскулярные методы), а также стремление в совершенствовании уже используемых и применение новых хирургических техник, направленных на снижение объема локального повреждения тканей легочных вен. К сожалению, в настоящее время применение медикаментозных протоколов в послеоперационном периоде не имеет распространения ввиду своей клинической неэффективности, а внедрение “бесшовной” техники при первичном оперативном вмешательстве целиком не решило проблему формирования послеоперационной легочной венозной обструкции, что свидетельствует о более сложных механизмах ее формирования.

Дополнительным существенным вопросом в лечении пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен, требующим изучения его вклада в госпитальную и отдаленную летальность, а также в развитие послеоперационной сердечной недостаточности является состояние левого желудочка. Исходные малые размеры, низкий объем левого желудочка перед операцией является предметом дискуссии с точки зрения гемодинамических возможностей левых отделов сердца в поддержании достаточного самостоятельного системного выброса после формирования прямой преднагрузки левых камер после операции.

Принимая во внимание указанные положения, диссертационная работа, выполненная Морозовым А.А. и представленная на рецензию, является актуальной и представляет несомненный интерес своим комплексным подходом к изучаемой проблеме.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы обусловлена комплексным подходом в изучении проблемы хирургического лечения тотального аномального дренажа у детей с двухжелудочковой физиологией кровообращения.

В работе автором получены новые данные о морфологической структуре легочных вен у пациентов с различными типами тотального аномального дренажа легочных вен, выявлены ее принципиальные отличия от нормальной структуры легочных вен в виде отсутствия наружной миокардиальной муфты, наблюдаемые при всех анатомических типах порока. Автор провел оценку структурных изменений легочных вен при обструктивном послеоперационном поражении в зоне вено-атриального анастомоза. Соискателем сформулирована морфо-гемодинамическая концепция формирования послеоперационной легочной венозной обструкции у пациентов после хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен.

На основании проведенного анализа автором были выявлены предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода, а также факторы риска госпитальной и отдаленной летальности у пациентов с прямым вено-атриальным анастомозом. Представлена новая система стратификации риска неблагоприятного исхода при хирургическом лечении пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен и двухжелудочковой физиологией кровообращения.

Соискателем впервые доказана целесообразность первичной радикальной хирургической коррекции порока в условиях искусственного кровообращения у пациентов с критическими нарушениями гемодинамики.

На основании принципиально новых полученных данных о предикторах отдаленной летальности и их пороговых значениях оптимизирована стратегия наблюдения пациентов в послеоперационном периоде.

Получены новые данные о функциональном состоянии миокарда левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном послеоперационном периоде с оценкой систолической и диастолической функции левого желудочка.

Автором впервые с помощью РНК-секвенирования охарактеризован транскрипционный профиль мезенхимальных клеток легочных вен при тотальном аномальном дренаже легочных вен, а также посредством функционального профилирования дифференциально экспрессированных генов продемонстрировано влияние выявленных изменений профиля экспрессии генов на процессы развития сердечно-сосудистой системы, морфогенез камер сердца, развитие кардиомиоцитов, формирование аритмий.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Достоверность и обоснованность выводов, научных положений и практических рекомендаций, сформулированных автором, основывается на изучении репрезентативной выборки пациентов (164 человека), которая сформирована в результате проведения мультицентрового исследования, являющегося наиболее крупным по данной тематике в Российской Федерации в настоящее время. Данная выборка обеспечена достаточным количеством включенных в работу пациентов.

В исследовании был использован необходимый спектр клинического и инструментального обследования, проведена морфологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая оценка изучаемых параметров и характеристик, что позволяет высоко оценить эту сторону диссертации.

Описание данных и результатов исследования проведено с применением современных инструментов статистической обработки материала, позволило получить наиболее полную информацию и не оставляет сомнений в объективности полученных результатов. Многосторонний статистический анализ данных, проводимый по 2 массивам данных непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения порока, а также логически грамотно построенная

интерпретация полученных результатов подтверждают достоверность сделанных выводов.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и задачам, основываются на полученных данных, аргументированы и убедительны.

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.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на VI Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология (Санкт-Петербург, 2019 г.), научно-практической конференции «Каспийские встречи и Форум молодых кардиологов» (Астрахань, 2019 г.), X научных чтениях, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина. (Новосибирск, 2019 г.), 5-м Международном медицинском конгрессе Армении (Ереван, 2019 г.), XXVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2020 г.), Седьмой всероссийской конференция детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца с международным участием «Врожденные пороки сердца с патологией системных и легочных вен» (Санкт-Петербург, 2021 г.), 55th Annual Meeting of the Association for European paediatric and congenital cardiology (Geneva, Switzerland, 2022).

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Научная ценность исследования, выполненного А.А. Морозовым, определяется комплексным подходом к изучаемой проблеме. Выполненная работа, основанная на анализе результатов мультицентрового

исследования, вносит значительный вклад в разработку проблемы хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен.

На основании сформулированной морфо-гемодинамической концепции формирования послеоперационной легочной венозной обструкции у пациентов после хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен, а также представленной системы стратификации риска при хирургическом лечении определены ключевые факторы риска неблагоприятного исхода.

Автор предлагает рекомендации по выбору тактики ведения пациентов с критическими нарушениями гемодинамики и объема хирургического лечения, интраоперационного использования перфузионных стратегий, сохранению альтернативных путей дренирования легочного венозного кровотока.

Исходя из выявленных ранних эхокардиографических предикторов формирования послеоперационной легочной венозной обструкции в виде определения скоростных параметров кровотока на вено-атриальном анастомозе более 1,5 м\с на момент выписки научно обоснована стратегия послеоперационного ведения пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном периоде.

Автором сформулированы рекомендации по наблюдению за пациентами в первые 12 месяцев и далее после оперативного лечения порока в зависимости от уровня потенциального риска формирования послеоперационной легочной венозной обструкции.

На основании анализа течения отдаленного послеоперационного периода предложены рекомендации по электрокардиографическому обследованию и ведению пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен с целью своевременного выявления нарушений ритма и проводимости вне зависимости от наличия жалоб или клинических проявлений.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять

Основные положения и результаты работы внедрены и используются в клинической практике и научной деятельности ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России (г. Калининград), ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Красноярск), ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Челябинск), ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова» Минздрава России (г. Пермь).

Результаты диссертационной работы могут быть внедрены в практическую деятельность детских поликлиник, кардиохирургических и педиатрических отделений, где осуществляется диагностика, лечение и наблюдение пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен.

Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах

Сформулированные теоретические положения об особенностях течения порока, подходах к диагностике и результатах лечения рекомендуется использовать в педагогическом процессе при чтении лекций и проведении практических занятий по детской кардиологии, ультразвуковой диагностике и сердечно-сосудистой хирургии для обучения студентов, клинических ординаторов, интернов, врачей слушателей факультетов последипломного образования.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме работы 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. Основные научные положения полностью отражены в опубликованных работах.

Личный вклад соискателя

Морозов А.А. принимал участие во всех этапах выполненного исследования. Автор лично проводил отбор пациентов, принимал участие в операциях и послеоперационном ведении, проводил обследование пациентов в послеоперационном периоде. Автором самостоятельно выбрано направление исследования, определены цели и задачи, проанализирована литература по теме диссертации. Самостоятельно сформирована база данных, проведен анализ клинических и инструментальных данных пациентов, включенных в диссертационное исследование, выполнена статистическая обработка, научное обоснование и анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в написании статей, выступлении на всероссийских и международных конгрессах по теме диссертационной работы.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации

Автореферат соответствует основным положениям, изложенным в работе, и отвечает действующим требованиям ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к оформлению. Автореферат в достаточной степени отражает все научно-практические достижения, изложенные в диссертации. Все основные положения автореферата соответствуют разделам рукописного варианта диссертации.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Морозова А.А. выполнена в традиционном стиле и изложена на 291 странице машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 основных глав, обсуждения полученных

результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 230 источников. Текст хорошо и наглядно иллюстрирован 38 таблицами, 79 рисунками. Работа оформлена качественно и соответствует требованиям ВАК и рекомендуемых ГОСТов.

Текст диссертации отличается логичностью, написан хорошим литературным языком, полностью передает содержание работы. Цели и задачи четко сформулированы. Обзор литературы подробно и всесторонне освещает современное состояние проблемы, отражает актуальность настоящего исследования. Глава, посвященная материалам и методам, содержит подробное описание всех методик, использованных в работе, а также характеристику включенных в исследование пациентов. Глава прекрасно иллюстрирована рисунками используемых хирургических методик. В главах, посвященных результатам исследования, подробно представлены результаты изучения фундаментальных аспектов тотального аномального дренажа легочных вен. В особенности необходимо отметить полученные автором данные гистологического и иммуногистохимического исследования образцов легочных вен, а также молекулярно-генетического анализа образцов аномально дренирующихся легочных вен с последующим РНК-секвенированием и анализом дифференциальной экспрессии и функциональным профилированием изменений экспрессии генов. Подробно и всесторонне изучены непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения порока, определены факторы риска неблагоприятного исхода и формирования обструкции легочных вен после операции, подходы к оперативному лечению и обоснована стратегия наблюдения пациентов в послеоперационном периоде. Кроме того, в работе изучен важный вопрос состояния левого желудочка в ранние и отдаленные сроки после операции с использованием современных методик оценки его функции. В разделе обсуждения автором подробно проведен анализ полученных результатов исследования. Выводы и практические рекомендации объективны, научно

обоснованы, вытекают из содержания исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Замечания

В порядке замечаний хотелось бы отметить отсутствие краткого резюме в конце каждой главы. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

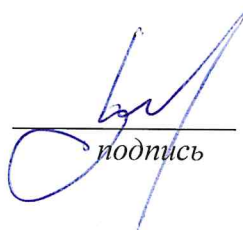
Заключение

Диссертация Морозова Александра Александровича на тему «Хирургическое лечение тотального аномального дренажа легочных вен у детей с двухжелудочковой физиологией кровообращения», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема и разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение и изложены новые научно обоснованные технические решения хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен у детей с бивентрикулярной физиологией кровообращения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (ред. от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения
сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
протокол № 3, от 21.08.2023 г.

Заведующий отделением
сердечно-сосудистой хирургии
Научно-исследовательского
института кардиологии –
филиала Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Томский
национальный
исследовательский
медицинский центр Российской
академии наук»
доктор медицинских наук



подпись

Козлов Борис
Николаевич

Подпись



заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская

