

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук Козлова Бориса Николаевича на
диссертационную работу Успенского Владимира Евгеньевича
«Аневризмы восходящего отдела аорты: факторы риска,
патогенетические механизмы и выбор оптимального метода лечения»,
представленную к защите на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности: 14.01.26 – сердечно-сосудистая
хирургия

Диссертационная работа Успенского Владимира Евгеньевича является самостоятельным научным исследованием, выполненным в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

При анализе диссертации были оценены следующие аспекты научно-квалификационной работы:

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа посвящена актуальной теме – хирургическому лечению аневризм восходящей аорты. Известно, что без хирургического лечения аневризма восходящего отдела аорты характеризуется весьма высоким риском расслоения и фатального разрыва аорты. Большую часть пациентов с аневризмами грудной аорты относят к группе несемейных несиндромных аневризм. При этом у целого ряда больных явная причина формирования патологического расширения восходящей аорты остается неизвестной. Одной из причин расширения грудной аорты могут быть нарушения сигнального пути TGF β , следствием которых являются функциональные и структурные изменения стенки аорты, в итоге - снижение ее механической прочности, образование аневризм, расслоение и/или разрыв аорты. Единственный метод лечения аневризмы восходящей аорты – хирургическое вмешательство. У пациентов с аневризмой корня аорты в патологический процесс неизбежно вовлекается аортальный клапан, что может потребовать одномоментного вмешательства на аортальном клапане. «Золотым стандартом» хирургического лечения аневризмы корня аорты в

настоящее время остается протезирование аортального клапана, корня и восходящего отдела аорты клапаносодержащим протезом (операция Бенталла-ДеБоно). Однако, наличие механического протеза клапана сердца требует пожизненной антикоагулянтной терапии и ассоциировано с тромбозом, геморрагическими, инфекционными осложнениями. Другим вариантом хирургической реконструкции у этих больных является клапансберегающее протезирование корня и восходящего отдела аорты. Однако до сих пор отсутствуют четкие критерии выбора метода лечения у таких пациентов. Также требуют изучения факторы риска осложнений и рецидива аортальной регургитации. У многих лиц с врожденным двустворчатым клапаном аорты наблюдается ассоциация этой аномалии и дилатации/аневризмы восходящей аорты. В настоящее время отсутствуют критерии, позволяющие персонализировать лечение пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты; нет общепринятой хирургической методики коррекции расширения восходящей аорты у данных пациентов.

Диссертационная работа характеризуется комплексным подходом к лечению несиндромных несемейных аневризм и пограничных расширений восходящей аорты, ассоциированных с двустворчатым и трехстворчатым аортальным клапаном. В работе обсуждается разработка принципов выбора методов лечения этих заболеваний с учетом их этиопатогенеза. Отсутствие комплексного анализа непосредственных и отдаленных результатов протезирования корня и восходящей аорты у лиц с расширением восходящей аорты различной степени, актуальных сведений об этиопатогенезе патологических расширений восходящей аорты объективно создают почву для настоящего диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, научная новизна диссертации

Научные положения, изложенные автором в диссертационной работе, обладают высокой степенью достоверности с учетом объема и

многогранности обследования большой когорты пациентов с несиндромными несемейными аневризмами восходящей аорты, а также пограничными расширениями восходящей аорты, ассоциированных с двустворчатым аортальным клапаном. Полученный материал обработан с применением современных статистических методов, что позволило автору сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации. Достоверность обеспечивается многообразием применяемых методов, соответствующим цели и задачам исследования, статистической значимостью результатов, согласованностью полученных данных и имеющихся результатов клинических и фундаментальных исследований по теме диссертации. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Основные положения диссертации доложены на всероссийских, международных и зарубежных съездах, конференциях и конгрессах.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что получены данные о предикторах осложнений хирургического лечения пациентов с несиндромными несемейными аневризмами корня и восходящего отдела аорты, которым выполнялись как клапаноуносящие, так и клапаносберегающие методы хирургической коррекции. Автор проанализировал результаты применения различных подходов к лечению аневризм восходящего отдела аорты с поражением как тубулярной части восходящей аорты, так и корня, а также с вовлечением проксимальной части дуги аорты.

Показана ведущая роль определенных дооперационных параметров корня аорты (абсолютное и индексированное значения диаметра фиброзного кольца) в процессе рецидива аортальной недостаточности после протезирования корня аорты с реимплантацией аортального клапана. Автор продемонстрировал, что скорость прироста диаметра погранично расширенной восходящей аорты после изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана превышает скорость прироста диаметра

погранично расширенной восходящей аорты после протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редукционной пластикой восходящей аорты.

В исследовании доказано, что при протезировании восходящей аорты в сочетании с коррекцией аортального порока по поводу несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты при отсутствии значимого расширения корня аорты и дистального отдела восходящей аорты не наблюдается значимой прогрессии дилатации восходящей аорты в зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции в отдаленном послеоперационном периоде в среднесрочном периоде. Кроме того, получены важные данные об эффективности и безопасности редукционной 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 у 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим пограничным расширением восходящей аорты. Автор получил новые данные об этиопатогенезе несиндромных и несемейных расширений восходящего отдела аорты у пациентов с трех- и двустворчатым аортальным клапаном. На основании изучения функционирования сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках стенки восходящей аорты у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширением восходящей аорты впервые в нашей стране доказано снижение активности этого сигнального пути.

Практическая значимость полученных результатов

Результаты исследования имеют большое практическое значение, так как 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. Кроме этого, автором косвенно указаны направления дальнейшего научного поиска в целях улучшения результатов хирургического лечения заболеваний грудной аорты.

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

Диссертация оформлена в традиционном стиле, согласно предъявляемым требованиям, содержит достаточный клинический материал, написана грамотным научным языком. Диссертационная работа изложена на 406 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинического материала и методов обследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 52 отечественных и 604 зарубежных источников. Представленный материал иллюстрирован 134 таблицами, 19 рисунками, 29 диаграммами и 5 схемами.

Введение

В данном разделе автором обозначена актуальность проблемы, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость. На основании этого сформулированы цель и задачи работы.

Глава 1. Этиопатогенез, диагностика и хирургическое лечение аневризмы восходящего отдела аорты (обзор литературы)

В анализируемой главе представлены литературные данные о современном состоянии изучаемой проблемы, включая вопросы эмбриогенеза и нормальной анатомии аорты и аортального клапана,

этиопатогенеза, клинических проявлений и методов диагностики аневризм восходящей аорты, сведения о медикаментозном и хирургическом лечении этой патологии. Автор указывает на недостаточный объем данных об этиопатогенезе патологических расширений восходящей аорты, актуальности совершенствования подходов к хирургическому лечению аневризм восходящей аорты, в особенности клапаносберегающих методик, потребности в оптимизации ведения пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и пограничным расширением восходящей аорты. Сформулированы перспективы дальнейших исследований.

Глава 2. Материал и методы исследования

В этой главе диссертант представил клинический материал и методы исследования. В диссертационное исследование было включено 195 пациентов, что является достаточным для дальнейшего корректного анализа. В данной главе автор обосновывает формирование исследуемых групп и представляет их характеристики. Автор подробно описывает хирургические методики коррекции аневризм восходящей аорты, проксимальной части дуги аорты. Внимание уделено анестезиологическому и перфузиологическому обеспечению хирургических вмешательств. В этой же главе автором указаны статистические методы, использованные в работе.

Глава 3. Хирургическое лечение несиндромной несемейной аневризмы восходящего отдела аорты, сочетающейся с гемодинамически значимым пороком аортального клапана (исследование I)

В настоящей главе автором проанализированы индивидуальные характеристики большой когорты пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты, критерии выбора способа хирургической коррекции, ближайшие и отдаленные результаты, влияние исходных данных на интра- и послеоперационный период.

Глава 4. Клапаносохраняющая и клапанозамещающая хирургия несиндромной несемейной аневризмы корня и восходящего отдела аорты

Данная глава посвящена клапансберегающему протезированию корня и восходящего отдела аорты у лиц с аортальной недостаточностью и структурно неизменными аортальными створками, которым было выполнено протезирование этого отдела аорты с реимплантацией аортального клапана (операция Дэвида). Диссертант не обнаружил значимых отличий во встречаемости осложнений госпитального периода у пациентов, которым выполнялись операции Дэвида или операции Бенталла-Де Боно. Соискатель продемонстрировал связь рецидива аортальной недостаточности в отдаленные сроки после операции с исходным дооперационным диаметром фиброзного кольца аортального клапана и высотой корня аорты.

Глава 5. Протезирование двустворчатого аортального клапана в условиях пограничного расширения восходящей аорты (исследование II)

В обсуждаемой главе автор в сравнительном аспекте анализирует эффективность и безопасность различных процедур, выполняемых пациентам с гемодинамически значимым стенозом бicuspidального клапана аорты, ассоциированным с пограничным расширением восходящей аорты. В этот раздел диссертационной работы были включены пациенты, которым выполнялось изолированное протезирование двустворчатого аортального клапана, а также протезирование двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой или супракоронарным протезированием восходящего отдела аорты. Для максимально корректного сравнения различных подходов к лечению данной категории пациентов автор анализирует результаты изолированного протезирования двустворчатого аортального клапана в сравнении с результатами протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с хирургической коррекцией ассоциированного расширения восходящей аорты с использованием псевдорандомизации (propensity score matching). Соискатель показал, что в отсутствие артериальной гипертензии с пороговым значением систолического артериального давления 138 мм рт.ст. протезирование двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой восходящей аорты является эффективным и безопасным методом коррекции.

Также автор продемонстрировал отсутствие значимой прогрессии в отдаленном периоде размеров аорты в зонах, не подвергавшихся хирургической коррекции.

Глава 6. Этиопатогенетические аспекты несиндромного несемейного патологического расширения восходящей аорты

В шестой главе Успенский В.Е. анализирует факторы риска аортопатий, морфофункциональные особенности аортального клапана и восходящей аорты у всех пациентов, включенных в диссертационное исследование. Далее автор приводит гистологические характеристики стенки аорты у пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты, а также у лиц с пограничным расширением восходящей аорты, ассоциированным с двустворчатым аортальным клапаном. Соискатель выявил отсутствие морфологических изменений структуры стенки восходящей аорты не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и у 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим пограничным расширением восходящей аорты.

Отдельная часть шестой главы посвящена исследованию нарушений функционирования сигнального пути Notch у лиц с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящего отдела аорты. Автор проанализировал исходные нарушения функционирования этого сигнального пути (исходное снижение уровней экспрессии *NOTCH1*, *NOTCH4* и *DLL4* в сравнении с контрольной группой), а также нарушения NICD- и TGF β -индуцированной активации нарушения эндотелиально-мезенхимального перехода. Соискатель подтвердил сведения о нарушении запуска программы эндотелиально-мезенхимального перехода в ответ на активацию лигандов Notch. Мутаций гена *NOTCH1* у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты обнаружено 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. Главы логично построены, каждая заканчивается резюмирующим разделом. Отсутствие значимой роли характеристик аорты и методики коррекции аневризмы восходящей аорты, существенный вклад индивидуальных характеристик пациентов позволит разработать персонализированный подход к лечению больных с патологией восходящей аорты в сочетании с поражением аортального клапана.

Очевидной является потребность в дальнейшем анализе проблем хирургии корня, восходящего отдела и дуги аорты, а также врожденных аномалий аортального клапана. Весьма актуальными являются дальнейшие исследования, касающиеся состояния стенки и конфигурации аорты, биомеханики и гидродинамики.

Заключение

В данном разделе диссертационной работы автор критически оценивает проблему лечения пациентов с патологией восходящей аорты в сочетании с поражением аортального клапана, обобщает и связывает воедино полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации

Выводы диссертации конкретны и логичны, вытекают из основных положений, выносимых на защиту, и соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации обоснованы статистическими расчетами. Практические рекомендации четко изложены и могут служить руководством для использования в повседневной практике любого кардиохирургического или кардиологического подразделения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

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

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертации автором опубликована 31 печатная работа, в том числе 10 статей в зарубежных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных, а также 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение.

Сведения о внедрении полученных результатов в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в работе соискателя, внедрены в повседневную 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.

Замечания

В порядке дискуссии хотелось бы задать ряд вопросов и высказать непринципиальные замечания.

1. Наблюдали ли Вы зависимости между рецидивом аортальной недостаточности и гистологическим строением стенки восходящей аорты у лиц с несиндромными несемейными аневризмами корня и восходящего отдела аорты, которым выполнялись операции Дэвида, а также у других пациентов, оперированных в вашей клинике (в том числе с синдромными формами аортопатий)?

2. Важной была бы информация о наличии/отсутствии осложнений (локальных, сосудистых) при прямой канюляции подключичной артерии.

3. При анализе результатов в группе пациентов с протезированием восходящей аорты, представляется сомнительной целесообразность включать в неё больных с частичным протезированием дуги («Гемиарч»), поскольку операция на дуге имеет принципиальное отличие в технологии выполнения операции (гипотермия, циркуляторный арест, церебральная перфузия).

4. В материалах диссертации не указано - какой материал использовали для экзоаллопластики восходящей аорты?

5. Дискуссионным остается вопрос о формальном определении «отдаленный период наблюдения». Возможно, сроки наблюдения менее 10 лет, более корректно считать «среднесрочными».

6. Термин «максимальная гипотермия», используемый в диссертации, не совсем удачный. Представляется более корректным - «минимальная температура».

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Необходимо отметить целостность и последовательность изложения, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и практическую значимость. Небольшое число стилистических неточностей, грамматических и пунктуационных ошибок не снижают общее положительное впечатление от 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 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны значимые для сердечно-сосудистой хирургии теоретические и практические положения, совокупность которых позволяет квалифицировать результаты исследования как научное достижение в виде решения актуальной научной проблемы, вносящего значительный вклад в лечение пациентов с аневризмами и расширениями восходящей аорты, и имеющее важное значение для здравоохранения.

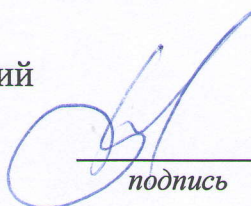
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему клинического материала, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций работа полностью соответствует критериям п.п. 9-14

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 наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,
заведующий отделением
сердечно-сосудистой хирургии
Научно-исследовательского
института кардиологии
Федерального государственного
бюджетного научного
учреждения

«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии
наук» (Томский НИМЦ)



подпись

Козлов Борис Николаевич

Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012,
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Подпись

Козлова Б.Н.

заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

11. 2020

дата