

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор
по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о научно-практической значимости диссертационной работы Рожченко Ларисы Витальевны на тему: «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа Рожченко Ларисы Витальевны посвящена одной из наиболее сложных и до настоящего времени не решённых в полной мере проблем современной сосудистой нейрохирургии — оказанию своевременной, качественной и эффективной нейрохирургической помощи пациентам с церебральными артериовенозными мальформациями

Церебральные артериовенозные мальформации (АВМ) встречаются с частотой около 0,89-2,05 на 100 тыс. взрослого населения в год (Novakovic RL., 2013; Amin-Hanjani S., 2014, Kim T., 2018, Shaligram SS., 2019). Церебральные АВМ являются причиной 1-2% всех инсультов, 4% всех первичных внутричерепных кровоизлияний. Среднегодовая частота кровоизлияний

составляет 2,2% для неразрывавшихся АВМ и 4,3% для мальформаций, проявившихся внутричерепным кровоизлиянием (Shaligram SS., 2019). Сообщается, что смертность после внутричерепного кровоизлияния в результате разрыва АВМ составляет от 12% до 66,7% (Laakso A., 2008, van Beijnum J., 2011; Rutledge WC., 2014). Около 45% пациентов, переживших кровоизлияние в мозг, страдают от неврологического дефицита и у 23%-85% пациентов сохраняется инвалидизация (Fukuda K., 2016).

Хотя совместные усилия научного сообщества улучшили понимание биологии АВМ, до сих пор мы нет точных данных о том, что представляют собой АВМ, не существует консенсуса по поводу лечения этого опасного для жизни и динамичного заболевания. Как следствие, пациенты часто не получают оптимального лечения. Накопление научных данных и развитие практического потенциала в области хирургического лечения мальформаций не привело к разработке универсального метода лечения пациентов с церебральными АВМ. Эндоваскулярная хирургия является наиболее динамично развивающимся методом, в котором постоянно появляются новые техники и инструменты, снижается число осложнений, что способствует повышению эффективности внутрисосудистых вмешательств. Однако, наиболее сложными для всех методов лечения являются АВМ крупных и гигантских размеров, расположенных в глубинных отделах мозга и функционально значимых зонах, недоступных для микрохирургического удаления. Для эндоваскулярного лечения используется многоэтапная эмболизация, постепенно уменьшающая размер и объем шунтирующей крови через АВМ. Частичная эмболизация АВМ не снижает риска кровоизлияний: он остается равным 3% в год. Реваскуляризация и реканализация АВМ за счет неоангиогенеза после эмболизации отмечается в 12% в течение первого года. Стимуляция ангиогенеза после частичной эмболизации АВМ обусловлена гемодинамической перестройкой, гипоксией и воспалением.

Несмотря на очевидную значимость проблемы, до настоящего времени отсутствовали комплексные исследования, посвящённые оценке влияния

индивидуальных особенностей и динамики факторов ангиогенеза как механизма прогрессии на фоне хирургического лечения у пациентов с АВМ, что является необходимым для создания оптимальной концепции их излечения. Именно восполнению этого важного пробела посвящена диссертационная работа Рожченко Л.В., что и определяет её высокую актуальность как с научной, так и с практической точек зрения.

Научная новизна исследования

Предложена новая концепция эндоваскулярного хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций, основанная на индивидуальной молекулярной конституции (особенностях ангиогенеза) пациентов, позволяющая повысить радикальность эмболизации до 76% и снизить риск осложнений при лечении АВМ. Впервые выявлены особенности частичной эмболизации АВМ, ведущей к стимуляции неоангиогенеза и дальнейшему прогрессированию АВМ между этапами лечения. Проведение частичной эмболизации допустимо только для крупных и гигантских АВМ с целью максимально отграничить ее ядро от морфологических источников роста в окружающей мозговой ткани («обкусанное яблоко») с подготовкой завершающего этапа с формированием участка компартмента с одним крупным венозным дренажем и небольшим количеством афферентов, доступных для катетеризации.

Разработаны молекулярные критерии полноценного тотального выключения АВМ из кровотока. Отсутствие возвращения уровня VEGF к показателям, принятым за нормальные, при ангиографических признаках выключения АВМ, свидетельствует о нерадикальной эмболизации АВМ. Нормализация уровня VEGF является достоверным критерием, подтверждающим радикальность выключения АВМ из кровотока ($p < 0,001$). Только при тотальной эмболизации с полноценным выключением дренирующих АВМ вен, уровень PDGF-BB восстанавливается до значений, принятых за нормальные ($p = 0,037$). Впервые доказан феномен образования АВМ-ассоциированных аневризм de novo (13,2%) на фоне проводимой многоэтапной

эмболизации и выявлен биомаркер их формирования: высокий и продолжающий нарастать в динамике между этапами лечения уровень ММР9 при АВМ, ассоциированных с аневризмами ($p = 0,002$).

После 95(76%) тотальных эмболизаций АВМ развилось 6(6,3%) внутричерепных кровоизлияний с 1 летальным исходом (1,0%). Показана целесообразность дополнения эмболизации такими необходимыми опциями как аденозининдуцированная кардиоплегия и трансвенозная эмболизация, увеличивающих шансы выполнения тотального выключения АВМ из кровотока в 95,33 раза (95%, ДИ 12,214-744,070) без нарастания уровня осложнений и дополнительной стимуляции ангиогенеза.

На основании полученных в ходе исследования результатов автором разработана и научно обоснована новая концепция хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций, имеющая существенное значение для оптимизации высокотехнологичной медицинской помощи.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации

Исследование выполнено на основании собственных данных и согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций. В проведенном исследовании использованы современные методы сбора, систематизации и обработки информации, проведено сопоставление полученных результатов с данными опубликованных исследований, получено соответствие ряда сформулированных положений сведениям, содержащимся в независимых современных источниках.

Статистический анализ данных проведён с использованием современных специализированных программ и методов сбора и статистической обработки информации, что обеспечивает высокую надёжность полученных результатов.

Выдвигаемые в работе научные положения аргументированы и полностью отражают её основное содержание. Выводы диссертации соответствуют поставленной цели и задачам исследования, логически вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, и обладают несомненной теоретической и практической значимостью.

Практические рекомендации сформулированы чётко, конкретно и могут служить руководством для оказания помощи пациентам с церебральными артериовенозными мальформациями.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Рожченко Л.В. имеет несомненную теоретическую значимость, которая заключается в расширении и углублении существующих представлений о хирургическом лечении церебральных артериовенозных мальформаций,

Впервые показано, что частичная эмболизация больших и гигантских АВМ только с исключением афферента без полноценной эмболизации ее компартмента, ведет к стимуляции неоангиогенеза, росту новообразованных мелкочаеистых сетей АВМ и дальнейшему прогрессированию АВМ между этапами лечения. Разработаны молекулярные критерии полноценного тотального выключения АВМ из кровотока: отсутствие возвращения уровня VEGF к показателям, принятым за нормальные, при ангиографических признаках выключения АВМ, свидетельствует о нерадикальной эмболизации АВМ ($p < 0,001$).

Показана целесообразность дополнения эмболизации такими необходимыми опциями как аденозининдуцированная кардиоплегия и трансвенозная эмболизация для повышения радикальности выключения АВМ из кровотока без нарастания уровня осложнений и дополнительной стимуляции ангиогенеза ($p < 0,001$).

Разработаны подходы к хирургическому лечению АВМ-ассоциированных аневризм: в связи с высоким риском (88,9%) развития внутричерепных кровоизлияний из проксимальных потоковых аневризм и из компартментов,

содержащих интранидальные аневризмы, они должны выключаться на первом этапе лечения. Новообразование АВМ-ассоциированных аневризм выявлено у 13,2% пациентов с АВМ и ассоциированными аневризмами с высоким базовым уровнем ММР9, нарастающим в динамике от этапа к этапу лечения, являющимся достоверным биомаркером их появления ($p = 0,002$).

Внедренная концепция хирургического лечения АВМ привела к повышению радикальности с 22,5% до 76% без рецидивов и позволила снизить риск геморрагических осложнений при лечении АВМ с 17,7% до 6,3%.

Соблюдение минимального интервала между этапами эмболизации в 3-4 месяца необходимо для снижения риска появления неоагиогенетических сетей АВМ на фоне стимуляции ростовыми факторами ($p=0,018$). Отсутствие возможности дальнейшего эндоваскулярного выключения АВМ при достижении субтотальной эмболизации диктует необходимость последующего микрохирургического или радиохирургического лечения в связи с крайне высоким риском развития фатального кровоизлияния, подготовленного максимальным ростом уровня ММР9($p=0,001$).

Общая характеристика и структура работы

Диссертационная работа Рожченко Л.В. построена по традиционному плану, содержит оглавление, введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Объем диссертации составляет 381 страниц, работа иллюстрирована 68 рисунками, содержит 164 таблицы. Список литературы включает 12 отечественных и 289 зарубежных источника.

Цель работы сформулирована логично, для ее достижения поставлены соответствующие задачи.

Во введении обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту. Принципиальных замечаний к постановке цели, задач и формулировкам нет.

В заключении кратко подведён итог выполненного исследования.

Выводы соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, в своей совокупности консолидируют полученные результаты. Практические рекомендации подкреплены полученными данными.

Автореферат корректно излагает содержание диссертационной работы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных научных работах

По теме диссертации опубликовано 37 работ в виде статей в рецензируемых научных журналах, главах монографий, тезисов съездов, конференций и симпозиумов (Scopus – 19), а также 8 патентов на изобретения. Из них 20 статей в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В совокупности опубликованные работы полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертации. Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на профильных конференциях и форумах.

Рекомендации по использованию результатов работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования можно использовать в практике нейрохирургических стационаров. Целесообразно включить результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования.

Замечания, достоинства и недостатки научного исследования

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке научной дискуссии хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы.

1. В работе указано, что 75% пациентов с церебральными АВМ имели большие и гигантские церебральные мальформации, не все из которых окончательно вылечены. Осуществлялось ли в дальнейшем проведение лечебных мероприятий

у этих пациентов, у скольких больных удалось завершить лечение и с каким результатом?

2. В работе выполнено детальное изучение факторов ангиогенеза, определяющих патогенез церебральных АВМ. Имеются ли возможности проведения дальнейшего изучения молекулярных факторов и их регуляторов в других федеральных учреждениях, занимающихся оказанием высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с церебральными АВМ? Каковы на взгляд автора перспективы такого дальнейшего изучения?

Эти вопросы не носят принципиального характера и не снижают высокой оценки диссертационной работы. Они отражают естественный интерес к глубокому и многогранному исследованию, выполненному автором.

Заключение

Диссертационная работа Рожченко Ларисы Витальевны на тему: «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной научно-практической проблемы — повышение эффективности оказания медицинской помощи больным с церебральными артериовенозными мальформациями.

По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Рожченко Лариса Витальевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия.

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. профессора Ю.С. Мартынова медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук Антоновым Геннадием Ивановичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. профессора Ю. С. Мартынова медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-18-БУП-13 от «15» июня 2026 года.

Отзыв составили:

Профессор кафедры нервных болезней и
нейрохирургии им. профессора Ю. С. Мартынова
медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук (3.1.10. Нейрохирургия)


Г. И. Антонов

Директор медицинского института
РУДН, доктор медицинских наук, профессор


А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru