

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Лазарева Валерия Александровича на диссертацию Рожченко Ларисы Витальевны «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза», предоставленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы исследования

Диссертация Рожченко Ларисы Витальевны посвящена разработке концепции персонифицированного хирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями. В структуре сосудистой патологии головного мозга церебральные артериовенозные мальформации (АВМ) занимают особое место в силу гетерогенности клинических проявлений, сложности хирургической анатомии и непредсказуемости течения. Несмотря на развитие эндоваскулярной и микрохирургической техники, частота радикального лечения сложных (крупных, глубокорасположенных, функционально значимых) АВМ остается неудовлетворительной, а риск геморрагических осложнений и рецидивирования – высоким. В последние годы все большее внимание исследователей привлекает способность АВМ к ремоделированию, рецидивированию на фоне лечения за счет неоангиогенеза. Диссертационная работа Рожченко Л.В. является своевременным и логичным ответом на этот вызов – в ней впервые представлена персонифицированная стратегия лечения, основанная на анализе молекулярных факторов ангиогенеза. Такой подход позволяет перейти от эмпирической тактики к патогенетически обоснованному алгоритму ведения пациентов.

Научная новизна и теоретическая значимость.

Автором впервые на репрезентативной выборке (396 пациентов) проведен комплексный анализ взаимосвязи между динамикой факторов ангиогенеза (VEGF,

ММР9 и др.) и результатами хирургического лечения АВМ. Ключевым научным достижением является доказательство того, что нерадикальная эмболизация (особенно при крупных и гигантских АВМ, составивших 75% в анализируемой группе) не только не предотвращает прогрессирование заболевания, но и создает условия для стимуляции неоангиогенеза с формированием мелкоячеистых сосудистых сетей, что объективизировано динамикой молекулярных маркеров. Данный факт принципиально меняет представление о «щадящих» или «паллиативных» подходах и обосновывает необходимость стремления к возможно более быстрой полной анатомической облитерации мальформации.

Высокую научную ценность представляет выявленная корреляция между уровнем VEGF после эмболизации и радикальностью выключения АВМ. Установленный факт – сохранение повышенного уровня VEGF при ангиографически подтвержденном «полном» выключении – служит надежным молекулярным критерием нерадикальности ($p < 0,001$), что открывает возможности для лабораторного мониторинга эффективности лечения. Кроме того, впервые показано, что новообразование АВМ-ассоциированных аневризм происходит на фоне высокого и нарастающего уровня ММР9, что позволяет рассматривать этот фактор в качестве предиктивного биомаркера риска формирования аневризм и, следовательно, обосновывает необходимость их своевременного выявления и выключения.

Методология и дизайн исследования.

Диссертационная работа выполнена в дизайне проспективного и ретроспективного анализа с использованием современных методов статистической обработки. Автором корректно применены параметрические и непараметрические критерии, многофакторный регрессионный анализ, ROC-анализ для определения пороговых значений биомаркеров. Объем выборки (396 пациентов) и длительность наблюдения позволяют сделать выводы с высоким уровнем доказательности. Практическая реализация и клиническая эффективность. Разработанная автором персонализированная концепция хирургического лечения АВМ внедрена в клиническую практику 125 пациентов. Результаты убедительно демонстрируют ее

эффективность: радикальность лечения возросла с 22,5% (в группе сравнения) до 76% (в основной группе), при этом частота геморрагических осложнений снизилась с 17,7% до 6,3%. Такие показатели сопоставимы с лучшими мировыми результатами специализированных центров и позволяют говорить о возможности достижения куративной эмболизации даже у пациентов с крупными и АВМ.

Важным практическим аспектом является обоснование временных интервалов между этапами эмболизации. Автором доказано, что минимальный интервал в 3–4 месяца является критическим для снижения риска активации неоангиогенеза ($p = 0,018$). Это положение имеет прямое руководство к действию для практикующих нейрохирургов и нейрорентгенологов.

Значительный вклад внесен в разработку тактики лечения АВМ-ассоциированных аневризм. На основании анализа высокого риска разрыва (88,9%) автор обосновывает необходимость их первоочередного выключения. Более того, показано, что у 13,2% пациентов с АВМ и ассоциированными аневризмами уровень ММР9 является не только маркером, но и вероятным фактором патогенеза их образования, что требует динамического контроля этого показателя на всех этапах лечения.

К безусловным достоинствам следует отнести: Комплексный подход – сочетание клинического, ангиографического и молекулярно-биологического анализа.

- Репрезентативность выборки и длительный период наблюдения.
- Высокий уровень статистической обработки с доказательством причинно-следственных связей.
- Мультицентровое внедрение результатов, что подтверждает их воспроизводимость и практическую применимость.
- Патентную защиту разработанных технологий (9 патентов), что свидетельствует о реальной инновационности.

Научная новизна и значимость для практического здравоохранения

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.

Разработаны молекулярные критерии полноценного тотального выключения АВМ из кровотока. Нормализация уровня VEGF является достоверным критерием, подтверждающим радикальность выключения АВМ из кровотока ($p < 0,001$). 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 MMP9 при АВМ, ассоциированных с аневризмами ($p = 0,002$).

После 95(76%) тотальных эмболизаций АВМ развилось 6(6,3%) внутримозговых 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. Разработаны и запатентованы способы оценки радикальности выключения АВМ, прогнозирования образования аневризм *de novo*, применения кардиopleгии. Практические рекомендации логичны, являются квинтэссенцией осмысления полученных научных результатов, воспроизводимые и могут быть внедрены в центрах, занимающемся лечением церебральных АВМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана и обоснована 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 геморрагических осложнений при лечении АВМ до 6,3%.

Впервые показано, что частичная эмболизация больших и гигантских АВМ только с исключением афферента без полноценной эмболизации ее компартмента, ведет к стимуляции неоангиогенеза, росту новообразованных мелкочаистых сетей АВМ и дальнейшему прогрессированию АВМ между этапами лечения. Разработаны молекулярные критерии полноценного тотального исключения АВМ из кровотока: отсутствие возвращения уровня VEGF к показателям, принятым за нормальные, при ангиографических признаках исключения 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 исключения 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 MMP9, нарастающим в динамике от этапа к этапу лечения, являющимся достоверным биомаркером их появления ($p = 0,002$).

Соблюдение минимального интервала между этапами эмболизации в 3-4 месяца необходимо для снижения риска появления неоангиогенетических сетей АВМ на фоне стимуляции ростовыми факторами ($p=0,018$). Отсутствие возможности дальнейшего эндоваскулярного исключения 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 MMP9 ($p=0,001$).

**Внедрение результатов исследования в клиническую практику,
апробация работы и публикации**

Исследование выполнено на основании собственных данных и согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами хирургического и комбинированного 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.

Основные положения и результаты диссертационной работы апробированы и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе с международным участием, что позволяет утверждать о достаточности апробации диссертационного исследования.

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.

Общая характеристика работы

Объем и структур диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Работа оформлена в традиционном стиле и включает в себя введение, 6 основных глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Работа иллюстрирована 164 таблицами и 68 рисунками. Библиографический указатель, оформленный в соответствии с требованиями действующего ГОСТа, включает 301 источник, из них 12 отечественных и 289 зарубежных.

Диссертационная работа написана научным языком, материал представлен последовательно, выводы исследования основаны на полученных результатах и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет. В тексте присутствуют опечатки и некоторые стилистические неточности, не влияющие на смысл изложенного материала.

При ознакомлении с работой возник ряд вопросов, которые носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы:

При ознакомлении с работой возник ряд вопросов, которые носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы:

Вопрос 1. В работе убедительно показано, геморрагический тип течения достоверно чаще наблюдался при наличии АВМ-ассоциированных проксимальных аневризм (88,9%) и при интранидальных аневризмах (67,7%) ($p=0,005$). Вы предлагаете алгоритм лечения аневризм с первоначальным исключением этих аневризм из кровотока. Какой подход к лечению дистальных потоковых аневризм?

Вопрос 2. Вами выявлен феномен появления АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне хирургического лечения АВМ у 9 пациентов (13,2%). В группе АВМ, не имевших при первичном поступлении АВМ-ассоциированных аневризм, аневризмы de novo не образуются ($p = 0,004$). Как Вы можете объяснить этот феномен.

Вопрос 3. Для получения контрольных значений, принятых Вами за нормальные, Вы обследовали здоровых добровольцев. Были ли выявлены среди них существенные отличия от стандартного отклонения?

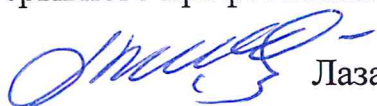
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Рожченко Ларисы Витальевны на тему «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – разработка концепции персонифицированного хирургического

лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями, которая имеет существенное значение для нейрохирургии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, данная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 16.10.2024), а её автор, Рожченко Л.В., достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

Доктор медицинских наук, профессор
(3.1.10 Нейрохирургия, медицинские науки),
профессор кафедры нейрохирургии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России



Лазарев Валерий Александрович

подпись д.м.н. Лазарева В.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Шестакова Екатерина Алексеевна

« 21 » 09

2026



Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Россия Московская область, г.Москва, ул Баррикадная, д.2/1, стр .1
Телефон: +7(495) 680-05-09, E-mail: dro@rmapo.ru