

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Яковлева Сергея Борисовича 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 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 нерешённых в полной мере проблем современной сосудистой нейрохирургии и организации здравоохранения — оказанию своевременной, качественной и эффективной нейрохирургической помощи пациентам с церебральными артериовенозными мальформациями. Церебральные артериовенозные мальформации (АВМ) встречаются с частотой 0,89-2,05 на 100 тыс. взрослого населения в год, являясь причиной 1-2% всех инсультов. Смертность после внутричерепного кровоизлияния в результате разрыва АВМ составляет от 12% до 66,7%, а инвалидизация у 23%-85% пациентов. Хотя совместные усилия научного сообщества улучшили понимание биологии АВМ, до сих пор не существует четкого консенсуса по поводу лечения этого опасного для жизни заболевания. Как следствие, пациенты часто не получают оптимального лечения. Диссертация Рожченко Ларисы Витальевны посвящена разработке концепции персонифицированного хирургического лечения пациентов с церебральными АВМ, склонными к ремоделированию и рецидивированию на фоне лечения за счет неоангиогенеза. На основании анализа склонности к неоангиогенезу АВМ у каждого конкретного пациента разработана персонифицированная стратегия лечения заболевания.

Целью исследования явилась разработка концепции оказания нейрохирургической помощи больным с артериовенозными мальформациями головного мозга, основанную на оценке индивидуальных особенностей

ангиогенеза, повышающую радикальность и безопасность лечения.

Научная новизна и теоретическая значимость

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 ядро АВМ от морфологических источников ее роста в окружающей мозговой ткани 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 исключения АВМ из кровотока. Отсутствие возвращения уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) к показателям, принятым за нормальные, при ангиографических признаках исключения АВМ, свидетельствует о нерадикальной эмболизации АВМ. Нормализация уровня VEGF является достоверным критерием, подтверждающим радикальность исключения АВМ из кровотока ($p < 0,001$). Только при тотальной эмболизации с полноценным исключением дренирующих АВМ вен, уровень тромбоцитарного фактора роста (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 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.

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 выключением афферента без полноценной эмболизации ее компартмента, ведет к стимуляции неоангиогенеза, росту новообразованных мелкоячеистых 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 внутримозговых кровоизлияний из проксимальных потоковых аневризм и из компартментов, содержащих интранидальные аневризмы, которые 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 ($p = 0,002$).

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 MMP9 ($p=0,001$).

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

Исследование проведено на большой выборке пациентов с разорванными ЦА, которые были прооперированы в остром периоде кровоизлияния.

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 чётко 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 разрывами ЦА в регионах с обширной территорией и низкой плотностью населения.

Методология и дизайн исследования

Работа представлена проспективным когортным исследованием внедрения

новой концепции эндоваскулярного хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций, основанная на индивидуальной молекулярной конституции (особенностях ангиогенеза) пациентов с подбором группы сравнения из пациентов, оперированных без учета в тактике лечения особенностей ангиогенетического статуса в «Российском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова» - филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за период 2010-2018 гг. 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. Проведен статистический анализ комплексного клинико-инструментального обследования, лечения, ближайших и отдаленных исходов операций у 396 пациентов, проходивших лечение по поводу АВМ с использованием современных эндоваскулярных технологий.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику, апробация работы и публикации

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 ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, недостатки работы, содержание автореферата

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 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Диссертация изложена на 381 странице машинописного текста, 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 понятным языком, материал представлен последовательно, выводы исследования основаны на полученных результатах и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Автореферат написан в академическом стиле, проиллюстрирован рисунками и статистическими выкладками, содержащимися в таблицах, легко воспринимается и полностью отражает суть диссертационной работы. В автореферате отражены основные направления научного исследования, приведены результаты, отражены научная новизна и выводы исследования. Содержание автореферата свидетельствует об актуальности задач, научной новизне и методическом уровне проведенных исследований, практической значимости полученных результатов, выводов и практических рекомендаций выполненной диссертационной работы и полностью соответствует требованиям оформления автореферата.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет. В тексте присутствуют опечатки и 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:

Вопрос 1. Вы предлагаете использовать нормализацию уровня VEGF как биомаркер радикальности. Однако в практической работе забор крови,

транспортировка в лабораторию, проведение ИФА занимают от нескольких часов до 1–2 суток. Если ангиография показывает «тотальное выключение», а уровень VEGF через сутки остается повышенным, какова Ваша тактика: повторная ангиография и возможная доэмболизация, либо динамическое наблюдение?

Вопрос 2. В работе отмечено, что при увеличении интервала между этапами эмболизации более 6 месяцев достоверно возрастает риск кровоизлияния и образования аневризм *de novo*. Вы рекомендуете соблюдать интервал 3–4 месяца. Однако у пациентов с гигантскими АВМ (градация IV–V по Spetzler-Martin) полная эмболизация иногда требует 5–7 этапов. Как Вы балансируете между необходимостью частой этапной эмболизации для предотвращения стимуляции неоангиогенеза и безопасностью пациента в отношении радиационного и контрастного воздействия?

Вопрос 3. Были ли выявлены в Вашем исследовании пациенты с церебральными артериовенозными мальформациями с нормальными или сниженными уровнями факторов ангиогенеза и какова их динамика на фоне лечения?

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 важное значение для нейрохирургии.

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

Заведующий 4 нейрохирургическим
отделением (эндоваскулярная нейрохирургия)
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук
(3.1.10 Нейрохирургия, медицинские науки)

« 7 » сентября 2026 г.



Яковлев Сергей Борисович

Подпись д.м.н. Яковлева С.Б. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
кандидат медицинских наук



Данилов Глеб Валерьевич

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д.16

тел. 8 (499) 972-86-68; e-mail: document@nsi.ru; сайт: <https://www.nsi.ru/>