

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора РАН, члена-корреспондента РАН, Чарчяна Эдуарда Рафаэловича на диссертационную работу Калмыкова Егана Леонидовича «Клинико-демографические особенности и тактика лечения пациентов с инфраренальной аневризмой брюшной аорты в различных географических регионах», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы диссертационного исследования

Эпидемиологические исследования проведенные в последние два десятилетия демонстрируют высокую частоту встречаемости инфраренальной аневризмы брюшной аорты, что связано как со скрининговыми программами, так и выявления АБА при плановых обследования связанных с другими заболеваниями.

От разрыва аневризмы умирают порядка 8000 человек в год в Великобритании и примерно 15000 в год в США. и АБА встречается чаще у мужчин, при этом уровень распространенности данной патологии достигает от 2,2 до 8,9% у мужчин и от 1,0% до 2,2% у женщин. Большинство аневризм, выявляемых при скрининге, имеют небольшие размеры и увеличиваются в дальнейшем, а по мере увеличения диаметра аневризмы увеличивается и риск ее разрыва. Как показывают многие современные исследования, летальность при разрыве аневризмы брюшной аорты находится между 65% и 85%, однако до 50% смертей происходит до того, как пациент доставляется в медицинское учреждение.

Современными исследованиями показано, что аневризмы возникают посредством патогенных механизмов, которые, отличаются от механизмов, ответственных за атеротромботическое поражение артерий. Более того, помимо того, что атеросклероз играет определённую роль в патогенезе заболевания, в

развитии аневризмы, участвуют ряд других дополнительных факторов. Курение, является наиболее важным фактором риска развития и прогрессирования аневризмы аорты. Помимо курения, факторами риска являются: мужской пол, возраст, гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, гиперлипидемия и семейный анамнез этого заболевания, однако, превалирование указанных факторов риска в различных регионах и странах различна, а значит и степень их влияния также отличается, что требует пристального изучения в каждой популяции.

Внедрение эндоваскулярных методов лечения пациентов с иАБА привело к значительному снижению частоты тяжелых сердечно-легочных осложнений и летальных исходов после операции. Более того, применение миниинвазивного эндопротезирования иАБА позволило выполнять операции и у пациентов старческого возраста, у которых имеется высокий риск кардиопульмональных, почечных осложнений и смерти. Несмотря на столь очевидные достижения в лечении иАБА, в части случаев имплантация стентграфта лимитирована анатомическими факторами, в частности, короткой шейкой аневризмы. Эндопротезирование при таких условиях сопровождается высокой частотой эндоликов и других осложнений. В связи с этим, до сих пор не определены показания и наиболее лучшие способы выполнения реконструкции аорты при вышеперечисленных условиях. Более того, опыт применения эндоваскулярного протезирования показал высокую частоту развития эндоликов, требующих в дальнейшем устранения, результаты которых являются неоднозначными и требуют дальнейшего исследования. В ряде случаев после эндопротезирования иАБА требуется и поздняя открытая конверсия с удалением графта и протезированием аорты, что сопровождается высокой летальностью и тяжелыми послеоперационными осложнениями. Именно поиску ответов на вышеуказанные проблемы и вопросы посвящена работа диссертанта, что определяет актуальность и практическую значимость диссертационного исследования.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна представленной диссертационной работы не вызывает сомнения. Автор исследования провел достаточно глубокий анализ как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения пациентов с иАБА. Впервые в сравнительном аспекте приведены результаты изучения факторов риска и демографические особенности у пациентов с иАБА в Российской Федерации, Таджикистане и Германии. Впервые выявлены демографические и возрастные особенности пациентов с иАБА, особенности различия по полу, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, таким как сахарный диабет, ИБС, гипертония, цереброваскулярные заболевания, ХОБЛ, а также курению и лекарственной терапии. В работе впервые представлены сравнительные результаты изучения диаметра инфраренальной брюшной аорты у пациентов из России, Таджикистана и Германии. Впервые установлены различия в частоте разрывов иАБА и летальности.

Автором впервые проведен анализ результатов лечения пациентов пожилого возраста. Выявлены основные причины развития осложнений после эндопротезирования при иАБА и разработан алгоритм ведения и лечения пациентов с иАБА. На основании глубокого анализа была доказана эффективность применения эндографта Gore Comformable в лечении пациентов со сложной шейкой аневризмы иАБА.

Безусловную значимость и новизну диссертационной работы представляет обоснование целесообразности применения полностью чрескожной методики эндоваскулярного протезирования. Важным, с научной точки зрения, является выявление роль ряда генетических полиморфизмов у пациентов с иАБА и их корреляция с факторами риска развития иАБА.

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

Представленные в работе цель и задачи исследования сформулированы грамотно и корректно. Дизайн исследования разработан ясно и наглядно

представлен в виде схемы. Используются современные клинические и инструментальные методы исследования и статистического анализа данных. Достоверность полученных результатов подтверждается высоким методологическим уровнем статистической обработки достаточного количества клинического материала, что значительно повышает его ценность. Полученные результаты диссертационного исследования были представлены на самых значимых интернациональных конгрессах в области сосудистой хирургии и опубликованы в 24 научных трудах, из которых 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, при этом 11 статей – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus. Всё это позволяет сделать вывод о высокой достоверности полученных автором результатов.

Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа написана в классическом стиле и является завершенным научно-квалификационным трудом. Работа изложена на 236 страницах машинописного текста и включает такие разделы как введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список литературы. Материал иллюстрирован 55 рисунками, 20 таблицами, 5 клиническими примерами. Список литературы включает 320 источников, из которых 94 источника на русском и 226 – на английском языках.

Во введении представлены актуальность выбранной темы диссертации, на основании чего сформулированы цель и задачи исследования. Далее представлены научная новизна работы и ее практическая значимость.

В обзоре литературы представлен детальный анализ современной литературы, посвящённой лечению пациентов с иАБА, в котором четко обозначены нерешенные вопросы, которые определили актуальность темы диссертационного исследования. Прекрасно отражены данные по распространенности и влиянию факторов риска на течение иАБА, результаты

лечения пациентов пожилого и старческого возраста, сравнительные аспекты устранения эндоликов различных типов, сложности эндопротезирования, а также один из наиболее сложных разделов в лечении осложнений после эндопротезирования с применением поздней открытой конверсии. Данная глава легко читается, основана на работах авторов последних лет. Представленный анализ литературы свидетельствует о высоком уровне владения материалом диссертантом.

В следующем разделе, посвященном материалам и методам исследования, представлены дизайн, а также подробно отражены критерии включения и исключения в исследование. В анализ включены пациенты из 3 основных центров, которым были выполнены различные операции и интревенции при иАБА и при ее специфических осложнениях требовавших реинтревенций или повторных операций. Достаточный объем клинического материала, применение современных методов статистической обработки данных позволили автору в дальнейшем сделать достоверные выводы.

В главе «Результаты исследования» автор убедительно показывает различия как между клиническими исходами оперативного лечения, так и по частоте сопутствующих заболеваний и факторов риска. Автор убедительно доказывает наличие существенной разницы в частоте применения различной лекарственной терапии у пациентов с иАБА в трех странах. Вместе с тем, ожидаемыми явились результаты по соотношению мужчин и женщин в трех странах, которые оказались практически одинаковыми с превалированием мужского пола 69,3%/30,7% к 71,1/28,3% и 78,3/31,7% в Германии, Таджикистане и России. Кроме того, установлены достоверные различия у пациентов из РФ и Германии по среднему возрасту пациента с иАБА. Крайне важным является то, что у пациентов из РФ частота ИБС (129 (77%)/119 (24%)) и ГБ (133 (80,1%)/341 (68%)) была значительной и выше, чем в Германии, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с иАБА в периоперационном периоде. Различался и уровень принимаемых препаратов как β -блокаторы, статины и аспирин. Значимым результатом исследования является и то, что автору удалось

выявить, что диаметр иАБА у пациентов России и Таджикистана был значительно больше, чем у пациентов из Германии.

Детально представлены сравнительные данные по пациентам старческого возраста и показано значительное их количество, превышающее 20% от общего числа пациентов с иАБА и приведены значимые аргументы, обосновывающие рост их числа.

Автором при детальном анализе числа плановых и экстренных операций установлено, что по данным клиники из Российской Федерации, число пациентов с разрывом иАБА достигло трети все случаев, демонстрируя и доказывая тем самым необходимость проведения скрининга.

Также в данной главе автором приводится 30-дневная общая летальность, которая оказалась выше после операций, выполненных по поводу разрыва иАБА, чем после плановой. При этом отдаленная выживаемость достигла 74%. Особой находкой анализа летальных исходов, явилось установление диаметра иАБА, как фактора риска смертельного исхода после операции в первые 30 суток.

Представлен глубокий анализ различий по доминированию гомозиготных/гетерозиготных/гомозиготных аллелей у пациентов с иАБА и установлены новые, ранее неизученные корреляции ряда полиморфизмов и зависимости между мутациями в гене, что, как отмечает автор исследования, может являться скрининговым тестом для прогнозирования кардиоваскулярных осложнений.

Большое внимание в работе уделено показаниям, методам и результатам ликвидации эндоликов первого, второго и третьи типов. В работе представлены результаты лечения 30 таких пациентов, из них реинтвенции в 60% случаев выполнялись для устранения ЭЛ первого типа, в 26,6% второго и 13,3% третьего типа. Технический успех процедур достигнут во всех наблюдениях, летальных случаев не было. Представленный раздел хорошо иллюстрирован таблицами, интраоперационными фотографиями и клиническими примерами. Автором доказана целесообразность индивидуального подхода в устранении эндоликов любого типа. Вместе с тем, в 13% случаев ЭЛ первого типа были симптомными, а устранение ЭЛ первого типа требовало индивидуального подхода с учетом

анатомических факторов, учета имплантированного графта. Установлено также, что среднесрочные результаты устранения ЭЛ первого типа являются хорошими, и сопровождались нулевой летальностью, однако, число реинтервенций достигло 20%, что требует дальнейшего контроля в послеоперационном периоде. Устранение эндолика второго типа путем его эмболизации выполнялось прирост диаметра иАБА более чем на 5 мм и персистенцией ЭЛ. Повторного вмешательства, летального исхода в течении 24 мес. не было.

В работе также представлены способы устранения эндолика третьего типа и отдаленные результаты. ЭЛ III типа лишь в одном случае явился ЭЛ ШВ типа с дефектом материала графта, в остальных – ША типа с дисконнекцией и дислокацией одной из частей ножек эндографта. Осложнений при реинтервенции и летальных исходов не было. Следует обратить внимание, что в отдаленном периоде двум из пяти пациентов потребовалась повторная реинтервенция. В работе автора подчеркивает, что эндолики III типа ассоциируются с риском разрыва АБА и требуют устранения.

Одним из обширных подразделов представленной главы, является анализ результатов поздних конверсий после эндопротезирования иАБА. В работе были установлены основные причины проведения поздних конверсий, а также приведены возможные способы реконструкции брюшной аорты после удаления стентпротеза. В рамках анализа результатов хирургического лечения данной категории пациентов, была показана значительная летальности и частота послеоперационных осложнений. В отдаленном периоде 54 месяцев скончался еще один пациент.

Последние два подраздела посвящены крайне важным аспектам лечения пациентов с иАБА, а именно полностью чрезкожной имплантации стентграфта без открытого выделения бедренных артерий и возможности имплантации эндографта нового поколения при короткой шейке аневризмы и ее большой ангуляции. Так, технический успех имплантации закрывающего устройства MANTA CD достиг 100%. Конверсии в открытый доступ к бедренным сосудам не производились. Тромботических и эмболических осложнений не было, что говорит о целесообразности выполнения полностью чрезкожной имплантации

графта, в особенности у пациентов высоко риска. Имплантация же нового графта при больших ангуляциях шейки аневризмы от 80 до 110 градусов и ее длине от 16 до 10 мм, позволил достигнуть технического успеха у всех пациентов. Долгосрочная выживаемость составила 100%.

Последняя глава рассматриваемой работы посвящена разработанному автором персонализированному алгоритму лечения пациентов с иАБА, представленному в виде схеме, что позволит оптимизировать подход к вопросу лечения пациентов с иАБА и улучшит их результаты.

Выводы и практические рекомендации сформулированы ясно, вытекают из полученных данных и отражают основные результаты диссертационной работы. Практические рекомендации четко сформулированы и раскрывают все вопросы, поставленные автором.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования нет. В процессе ознакомления с диссертацией были обнаружены некоторые опечатки и неудачные выражения, что в целом не влияет на ее положительную оценку. Работа включила уникальные результаты комплексного исследования, выстроена логично, дает ответы на возникающие в ходе изучения диссертации и автореферата вопросы.

Заключение

Диссертация Калмыкова Егана Леонидовича на тему «Клинико-демографические особенности и тактика лечения пациентов с инфраренальной аневризмой брюшной аорты в различных географических регионах», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как достижение, содержащее новое решение научной проблемы – улучшение результатов хирургического лечения пациентов с иАБА, имеющей важное научно-практическое значение для сердечно-сосудистой хирургии.

По своей актуальности, методам и объему исследования, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертация Калмыкова Егана Леонидовича соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Калмыков Еган Леонидович, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:
заведующий кардиохирургическим отделением № I
(отделение реконструктивно-восстановительной ССХ)
ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского»,
доктор медицинских наук,
профессор РАН, член-корреспондент РАН

Чарчян Эдуард Рафаэлович

«06» сентября 2023 г.

Подпись профессора РАН, члена-корреспондента РАН
Чарчяна Эдуарда Рафаэловича заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ
«РНЦХ имени академика Б.В. Петровского»,
кандидат медицинских наук



А.А. Михайлова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2

телефон: +7 499 246 63 69, факс: +7 499 246 89 88

e-mail: nracs@med.ru