

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Аракеляна Валерия Сергеевича 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 в объединённый диссертационный совет 99.2.078.02 на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы диссертационной работы

Лечение пациентов с инфраренальной аневризмой брюшной аорты (иАБА) является одним из наиболее сложных аспектов современной сосудистой хирургии, что связано с одной стороны с высокой летальностью и значительным числом периоперационных осложнений при ее разрыве и открытой операции, с другой стороны высокой частотой специфических осложнений в отдаленном периоде после применения эндоваскулярного протезирования.

В последние два десятилетия отмечается тенденция увеличения числа пациентов пожилого и старческого возраста с аневризмой брюшной аорты и страдающих рядом тяжелых сопутствующих заболеваний, которые оказывают значительное влияние как на частоту и тяжесть послеоперационных осложнений, так и на отдаленную выживаемость, при этом результаты лечения данной группы пациентов являются неудовлетворительными.

Последние два десятилетия ознаменовались значительным ростом применения эндоваскулярных методов протезирования аневризмы аорты. Однако несмотря на значительное увеличение числа интервенций, все же эндоваскулярное вмешательство не всегда выполнимо, что обусловлено рядом неблагоприятных для эндопротезирования анатомическими условиями.

Большинство исследований, посвященных изучению распространенности, факторам риска и лечению пациентов с иАБА основаны на анализе данных

международных исследований из США и Европы, при этом схожих исследований в Российской Федерации, крайне мало. Понимание особенностей клинической практики с использованием региональных баз данных позволяет оптимизировать тактику обследования и лечения пациентов иАБА и улучшить результаты их лечения.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые у пациентов с инфраренальной аневризмой брюшной аорты на основе сравнительного анализа региональных баз данным были изучены и определены демографические особенности пациентов в частности возраст, пол и индекс массы тела, выявлены наиболее частые отягощающие общее состояние пациентов сопутствующих заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, ХОБЛ) а также частота курения как основного фактора риска развития иАБА в различных географических регионах. Также впервые изучены особенности лекарственной терапии, диаметра инфраренальной брюшной аорты так же в сравнительном аспекте у пациентов из России, Таджикистана и Германии. Проведен сравнительный анализа результатов лечения пациентов с иАБА в зависимости от возраста и пола. Установлены основные различия различия в частоте разрывов иАБА, летальности, и определены их основные причины. Определена необходимость и разработаны критерии проведения скрининга инфраренальных аневризм брюшной аорты в Российской Федерации и Таджикистане. Впервые в сравнительном аспекте анализированы результаты лечения, так же диагностические и лечебные мероприятия у пациентов с геронтологического возраста. Всесторонне изучены причины и факторы риска развития осложнений после эндопротезирования инфраренальной аневризмы брюшной аорты и способы их устранения.

Исследование продемонстрировало клиническую эффективность и возможность применения эндографта последнего уровня генерации Gore

Comformable в лечении пациентов с короткой шейкой аневризмы и высокой ее ангуляции. Обоснована эффективность и необходимость применения полностью чрескожной имплантации эндопротеза в лечении пациентов с иАБА. Выявлены ряд ряда генетических полиморфизмов и их корреляция с факторами риска развития иАБА.

Проведенное исследование позволила автору разработать новый современный алгоритм лечения пациентов с инфраренальной аневризмой брюшной аорты.

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

Приведенные в диссертационной работе выводы и практические рекомендации научно обоснованы и логично вытекают из полученных результатов исследования. Достоверность результатов основывается на достаточной выборке пациентов с иАБА и использованием современных лабораторных, инструментальных и современных методов статистического анализа.

Автором на основании полученных статистически достоверных результатов и различий сделаны обоснованные выводы, сформулированы важные практические рекомендации по наиболее сложным аспектам лечения пациентов с иАБА.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, соотносятся с выбранной целью и задачами исследования и логично вытекают из полученных в исследовании результатов.

Полученные автором результаты полностью отражены в автореферате, опубликованы в 24 научных работах, из них 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, 11 из которых – в изданиях, индексированных в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Материалы исследования внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии и отделения эндоваскулярной хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения и отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», а также в образовательный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Результаты выполненных исследований представлены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях, включая съезды российского и европейских обществ сердечно-сосудистой хирургии.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Комплексное изучение ряда демографических особенностей, а также частоты и превалирования наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний, а также факторов риска позволили получить новые данные о патогенезе иАБА. Результаты исследования позволили доказать влияние ряда полиморфизмов генов на патогенез иАБА, что, в свою очередь, требует дальнейшего поиска новых методов лечения и профилактики.

В диссертационном исследовании на большом клиническом материале представлена и обоснована практическая значимость демографических различий, структуры и отягощающих заболеваний, а также наличия влияния определенных полиморфизмов генов как на течение, так и на лечение и результаты операций у пациентов с иАБА. Продемонстрирована и доказана необходимость проведения полностью чрескожной имплантации сосудистого эндопротеза с применением зашивающего сосуд устройства MANTA CD, а также эффективность эндопротезирования с помощью эндопротеза новой генерации Gore Comformable при неблагоприятной анатомии шейки иАБА. Определены наиболее эффективные

варианты устранения вторичных эндоликов после эндопротезирования и изучены их отдаленные результаты, что позволило обосновать показания к выбору различных методов повторных интервенций.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация Калмыкова Егана Леонидовича изложена на 236 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 53 рисунками, 20 таблицами, 5 клиническими примерами. Список литературы содержит 94 источника отечественных и 222 – зарубежных авторов.

Во введении автором представлено аргументированное обоснование избранной темы диссертационного исследования. Подчеркнуто, что проблема лечения пациентов с иАБА с применением как открытых, так и эндоваскулярных методов лечения в настоящее время до конца не решенной проблемой в сосудистой хирургии. В свою очередь, необходимость изучения факторов риска, влияние на результаты лечения сопутствующих заболеваний и способа оперативного лечения, по данным национальных баз признается многими российскими и зарубежными научными школами. Это диктует необходимость в поиске новых подходов в лечении пациентов с иАБА.

В первой главе приводится обзор современной отечественной и в большей части зарубежной литературы, где поднимается проблема лечения пациентов с иАБА с основным акцентом на применении новых эндоваскулярных способов устранения иАБА, а также анализируются ближайшие и отдаленные результаты лечения данной группы пациентов. Значительное место в представленном разделе посвящено специфическим осложнениям эндопротезирования и способам их устранения и лечения. Подчеркивается значимость факторов риска, генетических факторов, возраста и получаемой медикаментозной терапии. Подчеркивается необходимость проведения исследований посвященных лечению пациентов со

сложной анатомией шейки аневризмы, а также лечения пациентов геронтологического возраста. Кроме того, акцентируется внимание на эндоваскулярном протезировании с помощью полностью чрескожного метода имплантации графта.

Во второй главе диссертационной работы, подробно описывается материал и методы исследования, используемые диссертантом для решения поставленных задач. Исследование состоит из ретроспективной и проспективной части. Определены и описаны значимые для исследования критерии включения и исключения пациентов. Ясно и информативно в виде схемы представлен дизайн исследования. Исследование основано на анализе лечения 860 пациентов с инфраренальной АБА, которым были выполнены эндоваскулярное протезирование брюшной аорты или открытое протезирование иАБА в период с в Университетской клинике города Кёльн, Германия, в клинике Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия и в Национальном центре сердечно-сосудистой хирургии (РНЦССХ), Душанбе, Таджикистан, университетской клиники г. Вупперталь и клиники св. Катарини г. Фрехен (Германия). В работе применены все наиболее современные и необходимые лабораторные и инструментальные методы исследования, а также способы статического анализа материала, которые в полной мере позволили решить основные задачи исследования.

Третья глава посвящена анализу результатов проведенных автором исследований. В ходе исследований автором было выявлено, что клинические исходы, а также частота сопутствующих заболеваний, факторы риска, лекарственная терапия у пациентов с иАБА статистически достоверно различаются в разных географических регионах. Пациенты из Кёльна (73 [67-79]) были старше, чем из Душанбе (65 [63-68] лет) и Рязани (68 [62-76] лет). Анализ частоты сопутствующих заболеваний позволил установить статистически достоверную разницу в трех изученных регионах. Так же достоверная разница

была выявлена и по частоте принимаемых препаратов, таких как β -блокаторы, статины и аспирин. Кроме того, выявлено, что средний возраст всех пациентов с иАБА относился к пожилому возрасту, а пациентов мужского пола с иАБА во трех странах значительно больше, чем женского. Отмечается значительное число пациентов с иАБА старше 80 лет: 11,4%, 23,7%, 19,0% в Рязани (Россия), Душанбе (Таджикистан) и Кёльне (Германия) соответственно. Исследование позволило установить, что число экстренных операций во всех странах значительно ниже, чем плановых, однако в Душанбе (РТ) и Рязани (РФ) достигали почти трети случаев. Установлено, что диаметр иАБА является фактором риска развития летального исхода после лечения пациентов с иАБА. Кроме того, анализ летальности позволил установить, что 30-дневная общая летальность была выше после операций, выполненных по поводу разрыва иАБА, по сравнению с плановой операцией. В срок до 33 месяцев выживаемость пациентов после оперативного лечения иАБА достигла 74% по данным России и Таджикистана. Из общего числа пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство при рАБА, показано, что разрыв происходил как правило в ретроперитонеальное пространство.

По результатам исследования были впервые установлены статистически достоверные различия по доминированию гомозиготных/гетерозиготных/гомозиготных аллелей между основной и контрольной группами. Впервые установлено наличие прямых корреляции ряда полиморфизмов в гене между основной и контрольной группами. Изучение мутации в гене G-75A в гене APOA1 показало преобладание гетерозиготной аллели в основной группе (55,0%) Корреляционный анализ выявил в контрольной группе прямые зависимости: между мутациями C-174G в гене IL6 и T-31C в гене IL1b; между мутациями C-174G в гене IL6 и G-308A в гене TNF; между мутациями G634 G в гене VEGFA и C3872T в гене CRP (СРБ).

Изучение результатов лечения пациентов с эндоликами требовавшими реинтервенции показало, что в 13% случаев ЭЛ первого типа были симптомными, а устранение ЭЛ первого типа требовало индивидуального подхода. Технический успех устранения ЭЛ составил 100%. Однако число повторных реинтервенций в отдаленном периоде достигло 20%, что требует контроля в послеоперационном периоде. Показанием к устранению эндолика второго типа явились рост диаметра иАБА более чем на 5 мм и персистенция ЭЛ. Средний диаметр аневризмы составил 6,4 см при выполнении ЭМ. Устранение ЭЛ второго типа производилось путем его транслюмбального койлинга, технический успех составил -100%. Повторного вмешательства, разрыва аорты или летального исхода в течении 24 мес. не отмечалось.

Эндолики ША и ШВ типов выявили у 5 (1,1 %) больных и были установлены в среднем через 77,4 мес. после эндопротезирования. Устранение ЭЛ т-третьего типа потребовало индивидуального подхода. Основными методами ликвидации ЭЛ были релейнинг (n=1), имплантация ножки/стент-графта (n=4), имплантация бифуркационного стент-графта в стентграфт. Интраоперационных осложнений при реинтервенции и летальных исходов не было. Успех интервенции составил 100 %. Поздние открытые конверсии после ЭПАБА выполнялись в среднем через 5,6 года. Причинами разрыва АБА после ЭПА явились эндолики и инфекция эндографта.

Изучение результатов лечения пациентов с применением полностью чрескожной имплантации эндографта и ушиванием сосуда с помощью закрывающего устройства MANTA CD продемонстрировало технический успех, достигший 100%. Ни у одного больного не была проведена конверсия в открытый доступ к бедренным сосудам, что показывает эффективность и необходимость применения данного подхода в лечении пациентов с иАБА.

Важным результатом исследования является обоснование подхода к лечению пациентов со сложной анатомией шейки аневризмы. По данным

применения нового эндографта Gore comformable при «враждебной» анатомии шейки аневризмы брюшной аорты продемонстрированы хорошие краткосрочные и среднесрочные результаты, а ЭПА с помощью данного графта может являться альтернативой открытому оперативному вмешательству у пациентов со сложной анатомией шейки иАБА.

Выводы данной диссертации полностью соответствуют поставленным задачам и основаны на полученных результатах исследования, которые, в свою очередь, позволили автору предложить ряд значимых практических рекомендаций.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационного исследования нет. В тексте имеются часто повторяемые слова в одном предложении, имеется некоторая синтаксическая погрешность. Указанные недочеты не отражаются на общей положительной оценке работы.

При изучении материалов диссертационного исследования к автору работы появилось несколько вопросов:

1. В 2020 году в опубликованном в журнале *Annals of Vascular Surgery* (2020; Jan., 62: 173-182) консенсусе панели экспертов по эндопротезированию брюшной аорты при длине проксимальной шейки аневризмы от 4 до 10 мм эндопротезирование не рекомендуется т.к. имеется крайне высокий риск неудачных исходов достигающий 100%. При ангуляции же шейки больше 60° вероятность осложнений достигает 78%. Каким группам больных в таких случаях будет рекомендовано эндопротезирование аорты, в том числе с применением эндопротеза Gore Conformable?
2. Вами выявлены различия по диаметру аневризм брюшной аорты в разных странах. Кроме того одним из выводов работы является «В Таджикистане и Германии размер аневризм не коррелировал со смертельным исходом». Означает ли это, что показания к хирургическому лечению аневризм инфраренального

отдела брюшной аорты должны различаться в зависимости от географического региона рождения и проживания пациента?

Заключение

Диссертационная работа Калмыкова Егана Леонидовича «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 самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, решающей одну из актуальных проблем сердечно-сосудистой хирургии, а именно, улучшение результатов лечения пациентов с инфраренальной аневризмой брюшной аорты.

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

Официальный оппонент:

заведующий отделом хирургии артериальной патологии
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Валерий Сергеевич Аракелян

«30» нояб/17 2023 года

Подпись д.м.н., профессора Аракеляна Валерия Сергеевича «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,

доктор медицинских наук

Н.О. Сокольская
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

121552, Москва, Рублевское шоссе, д.135.

E-mail: info@bakulev.ru +7(495) 268-03-28