

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Аракеляна Валерия Сергеевича на диссертационную работу Мжаванадзе Нины Джансуговны «Гемостатическое звено эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом», представленную к защите в объединенный 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

Заболевания периферических артерий, представленные преимущественно облитерирующим атеросклерозом с поражением артерий нижних конечностей, являются распространенной социальной проблемой во всем мире, включая Россию. Распространенность подобной патологии увеличивается с возрастом и может достигать по разным данным до 12-20% у людей старше 75 лет. Основным методом лечения заболеваний периферических артерий считается открытая хирургическая или эндоваскулярная реваскуляризация. Тем не менее, несмотря на постоянный рост количества операций и внедрение новых видов вмешательств, в том числе внутрисосудистых, а также различных лекарственных препаратов, включая антитромботические, прогноз пациентов с периферическим атеросклерозом продолжает оставаться неблагоприятным. Пациенты, которые перенесли инвазивное лечение, по-прежнему подвержены высокому риску последующих неблагоприятных событий, включая ишемические осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в целом (инфаркты, инсульты, летальные исходы), так и со стороны конечности (рестеноз, прогрессирование атеросклероза, развитие критической и/или острой ишемии, потеря конечности).

Достоверно известно, что важным патогенетическим механизмом в развитии атеросклероза и его осложнений играет дисфункция эндотелия. Нарушение функции и структуры эндотелия может протекать по разным сценариям: с нарушением тонуса сосуда, развитием воспаления, нарушения процессов

ангиогенеза, транспортной функции сосудистой стенки, а также гемостаза, либо с их сочетанием. Изучению роли гемостатического звена дисфункции эндотелия у пациентов с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии в виде хронической ишемии нижних конечностей и посвящена данная диссертационная работа.

Понимание молекулярных и клеточных механизмов развития периферического атеросклероза и его осложнений призвано оптимизировать тактику обследования и лечения пациентов с данной сложной и неуклонно прогрессирующей патологией.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна заключается в том, что в работе впервые было проведено *in vitro* изучение метаболической активности эндотелиоцитов на примере первичной культуры HUVES с последующим изучением миграционной активности культуры эндотелиальных клеток, а также показателей активности и уровня маркеров гемостатического звена дисфункции эндотелия (активности фактора FVIII, фактора фон Виллебранда vWF, уровней ингибитора активации плазминогена 1 типа PAI-1, эндотелиальных рецепторов протеина C sEPCR, метаболитов оксида азота NO) при воздействии основных материалов, которые в настоящее время широко применяются в реконструктивной артериальной хирургии при периферическом атеросклерозе, в частности, ПТФЭ, ПЭТ, нитинола.

В ходе клинической части диссертационного исследования у 167 больных с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии с проявлениями хронической ишемии нижних конечностей IIb-IV стадии была проведена интегральная оценка показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, АГ vWF, метаболитов NO) при различных методах хирургического лечения (консервативное, эндоваскулярное, открытое хирургическое в виде шунтирующих операций с использованием синтетических протезов). Автор изучил вышеуказанные параметры с учетом не только проведенного лечения, но и выполнил изучение зависимости показателей от характера и протяженности поражения артериального

русла нижних конечностей, тяжести ишемии, наличия сопутствующей патологии.

Проведенная работа позволила автору разработать новые прогностические модели развития неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в зависимости от активности и уровня показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия, наличия сопутствующей патологии, которые характеризуются высокими специфичностью и чувствительностью.

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

Все приведенные в диссертационной работе выводы и рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования эксперимента и клинической части, которая включила достаточную выборку пациентов с хронической ишемией нижних конечностей вследствие периферического атеросклероза.

В процессе исследования были использованы современные, в полной мере соответствующие поставленным целям и задачам клинические и лабораторно-инструментальные методики; исследования как в рамках экспериментальной, так и клинической части работы проводились на современном лабораторном оборудовании с использованием высококласных реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica версии 13.0. Следует отметить то, что применялись современные и релевантные медицинской статистике методы, в частности, при помощи метода бинарной логистической регрессии исследовалась зависимость дихотомических переменных (бинарных, имеющих лишь два возможных значения) от независимых переменных; в качестве отдельного анализа при построении модели логистической регрессии применялся анализ ROC-кривых.

Это позволило автору на основании полученных данных и установленных впоследствии статистических различий сделать обоснованные выводы, а также сформулировать практические рекомендации по тактике ведения пациентов с

хронической ишемией нижних конечностей вследствие периферического атеросклероза с целью своевременного выявления факторов риска развития неблагоприятных осложнений и исходов.

Выводы и практические рекомендации соотносятся с поставленной целью и задачами исследования и логично вытекают из полученных автором результатов. Материалы настоящего исследования достаточно полно отражены в автореферате, опубликованы в 32 научных трудах, из них 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 8 – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы. Кроме того, изданы 1 научная монография и 1 учебное пособие, получены три патента на изобретение. Материалы исследования внедрены в клиническую практику работы отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» и учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, где используются при обучении студентов лечебного факультета, ординаторов и аспирантов по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». Результаты выполненных исследований представлены на более чем 20 региональных, всероссийских и международных конференциях, включая съезды ведущих отечественных и европейских обществ сердечно-сосудистой и сосудистой хирургии.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Научная значимость работы состоит в том, что полученные в результате выполнения диссертационного исследования данные используются в учебной работе высших медицинских учебных заведений для подготовки врача-лечебника, подготовке научно-педагогических кадров. Кроме того, результаты исследования, относящиеся к фундаментальным данным в области изучения сердечно-сосудистых заболеваний и гемостаза, окажут положительное влияние на расширение теоретических и практических знаний об эндотелиальной дисфункции

и её роли в патогенезе атеросклероза и его осложнения. Проведенное в рамках *in vitro* эксперимента изучение активности и уровней показателей гемостатической функции эндотелия при воздействии различных материалов, используемых в реконструктивной артериальной хирургии (ПТФЭ, ПЭТ, нитинол) на первичную культуру HUVEC позволило сделать ряд рационализаторских предложений по лабораторному изучению маркеров эндотелиальной дисфункции; кроме того, проведенный эксперимент даёт научную основу для последующих *in vitro* и *in vivo* исследований по изучению реакции элементов сосудистой стенки на трансплантаты, применяемые в реконструктивной хирургии, различных видов покрытий для протезов и стентов, оценки способов влияния на молекулярно-клеточные взаимодействия, лежащие в основе взаимодействия сосудистых кондуитов, эндопротезов и нативных сосудов.

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что полученные в ходе диссертационного исследования данные могут широко применяться в практическом здравоохранении, а именно в сердечно-сосудистой хирургии, ангиологии, кардиологии. В рамках клинической части работы автором была показана высокая прогностическая роль оценки гемостатических маркеров дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR и метаболитов оксида азота (II)) в развитии неблагоприятных исходов заболеваний периферических артерий атеросклеротической этиологии: рестеноза, инфаркта миокарда, летальных исходов, что может оказать существенное влияние на тактику обследования и лечения пациентов с периферическим атеросклерозом и в итоге привести к улучшению прогнозов заболевания и жизни.

Таким образом, результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход как в экспериментальную сердечно-сосудистую хирургию, так и непосредственно в клиническую практику. Выполненный объем исследования, достоверность полученных результатов, новизна и практическая значимость не вызывают сомнения в ценности данного труда.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертация Нины Джансуговны Мжаванадзе имеет традиционную структуру, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 63 рисунками, 19 таблицами, 5 клиническими примерами. Список литературы содержит 261 источник, из которых 41 отечественных и 220 зарубежных авторов.

Первая глава традиционно представляет собой обзор данных литературы, в котором описаны текущие сложности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии, приводится эпидемиология и структура осложнений периферического атеросклероза. В первой главе подробно представлена современная информация относительно молекулярных и клеточных аспектов развития рестеноза и тромбоза после артериальных реконструкций. Большая часть обзора литературы посвящена роли эндотелия в физиологических и патологических условиях, характерных для атеросклероза и его осложнений; помимо этого, описаны методики и имеющиеся наработки по *in vitro* изучению эндотелиальной дисфункции, рестеноза и тромбоза.

Вторая глава представляет материалы и методы исследования. Отдельно приведены ключевые лабораторные методики, использованные для осуществления задач исследования в рамках ее экспериментальной части: тесты для изучения метаболической (митохондриальной) активности первичной культуры HUVEC, оценки миграционной активности первичной клеток, изучение уровня и активности гемостатических маркеров дисфункции эндотелия *in vitro*. Более того, дано подробное описание оенчке экспрессии маркеров гемостатического звена дисфункции эндотелия в культуре HUVEC методом вестерн-блот. При описании материалов и методов исследования в рамках клинической части исследования автором подробно приведены методы физикального и инструментального обследования пациентов, включая современные ультразвуковые и рентгенконтрастные методы, лабораторные методики, включая сложные гемостазиологические. Использованные методы наглядно продемонстрированы в виде дизайна исследования.

Третья глава представляет результаты экспериментальной части исследования и их обсуждение. В частности, приведены данные, полученные в ходе оценки метаболической (митохондриальной) и миграционной активности первичной культуры HUVEC при воздействии материалов для артериальных реконструктивных вмешательств, а также экспрессии и уровня гемостатических маркеров дисфункции при воздействии ПТФЭ, ПЭТ и нитинола.

Четвертая глава описывает результаты клинической части исследования и их обсуждение. Автор диссертационной работы подробно представила и проанализировала ключевые характеристики пациентов, включенных в исследование, роль показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия в развитии осложнений при различных стадиях заболевания, с учетом пола и возраста пациентов. Важная роль отведена описанию результатов изучения роли показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия в развитии осложнений в зависимости от выбранного метода лечения (консервативного, эндоваскулярного, либо открытых шунтирующих операций с использованием синтетических протезов). Более того, автор представляет тщательное описание создания прогностических моделей развития неблагоприятных исходов периферического атеросклероза, сопровождая информацию наглядными клиническими примерами.

В процессе обстоятельного обсуждения результатов исследования, которое сопровождает изложение результатов как экспериментальной, так и клинической частей исследования, соискатель выдвинула ряд вполне обоснованных и оригинальных положений, важных как в научном, так и в практическом отношении; провела дискуссию и обобщение наиболее значимых результатов исследования. Выводы логично следуют из поставленных задач 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. Автору указано на недостатки в техническом оформлении текстового материала, орфографические и стилистические ошибки.

Указанные недочеты не отражаются на общей положительной оценке работы.

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

1. Возможно ли считать рутинное определение лодыжечно-плечевого индекса у пациентов после инвазивных вмешательств на артериях нижних конечностей надежным методом скрининга развития рестеноза в пост-интервенционном периоде и какова его оптимальная частота по результатам исследования?

2. Даёт ли проведенное исследование основание для коррекции стандартных методов обследования и лечения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции изучения и коррекции гемостатического звена дисфункции эндотелия?

Заключение


Диссертационная работа Мжаванадзе Нины Джансуговны «Гемостатическое звено эндотелиальной дисфункции при развитии осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, решающей одну из актуальных проблем сердечно-сосудистой хирургии, а именно, улучшения результатов лечения пациентов с периферическим атеросклерозом путем создания моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия и расширения фундаментальных знаний в области сосудистой биологии и гемостаза, что можно квалифицировать как крупное научное достижение, имеющее значение для развития сердечно-сосудистой хирургии и здравоохранения в целом.

По своей актуальности, методам и объему выполненных экспериментальных и клинических исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертация Нины Джансуговны Мжаванадзе соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 в действующей редакции, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Заведующий отделением хирургии артериальной патологии
«НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
доктор медицинских наук (14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия)

 Аракелян Валерий Сергеевич

« 10 » февраля 2022 года

Подпись д. м. н., профессора Аракеляна Валерия Сергеевича

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.
Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

д.м.н. Н.О. Сокольская




« 10 » февраля 2022 года

«НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 35