

10	№ 1230/02-25-88
листов	12 09 20 25

Федеральное государственное бюджетное
образование "Самарский государственный
университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации Ройтмана Александра Польевича по диссертации Белова Дмитрия Владимировича на тему: «Абдоминальные осложнения после выполнения кардиохирургических операций. Прогнозирование, диагностика и тактика ведения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

1. Актуальность выполненного исследования

Патология сердца и сосудов является одной из основных причин смертности населения в РФ. Несмотря на достижения в области кардиологии и кардиохирургии, сохраняется достаточно высокий уровень временной нетрудоспособности и инвалидизации населения по причине болезней системы кровообращения. В Челябинской области количество лиц с заболеваниями сердечно - сосудистой системы за последние 10 лет увеличилось на 27,9% и составило в 2020 году 31% взрослого населения. Уровень смертности от болезней системы кровообращения в регионе превысил среднероссийские показатели и достиг в 2020 году 600,0 случаев на 100 тыс. населения. Показатели и их динамика не соответствуют целевым значениям, заложенным в региональной программе «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Снижение летальности от болезней системы кровообращения является приоритетной. Для реализации поставленных задач используются все три стратегии снижения смертности: популяционная, стратегии высокого риска и вторичной профилактики. Дополнительными мерами, направленными на снижение смертности, являются: обеспечение диспансерного наблюдения за пациентами групп высокого риска; сохранение доступности плановых оперативных вмешательств; обеспечение экстренной медицинской помощи больным с болезнями системы кровообращения,

включая чрескожные коронарные вмешательства. Решение поставленных задач невозможно без внедрения в практику эффективных методов прогнозирования и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием персонифицированного подхода, основанного на целевой диагностике и возможном последующем лечении пациента с учетом клинических, молекулярно-генетических, геномных и средовых факторов.

Целесообразным является изучение абдоминальных осложнений после кардиохирургических вмешательств и создание шкал стратификации их риска. Изучение полиморфизмов генов, кодирующих белки, ассоциированные с метаболизмом липидов, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом, воспалением, сосудистым моделированием перспективно для идентификации групп риска абдоминальных осложнений, разработки диагностических мер и персонифицированного подхода к каждому пациенту. Развитие острой мезентериальной ишемии (ОМИ) в послеоперационном периоде у кардиохирургического больного может оказаться фатальным. Летальные исходы обусловлены тем, что болезнь чаще всего диагностируется не в стадии ишемии, а при развитии некроза кишки и перитонита. В связи с чем необходима ранняя диагностика до развития необратимых изменений в стенке кишки путем поиска чувствительных и специфичных лабораторных биомаркеров.

Таким образом, несмотря на то, что абдоминальные осложнения после операций на сердце встречаются относительно редко, они являются серьезной проблемой. На сегодняшний день актуальной проблемой является разработка и валидация лабораторных методов с использованием предиктивных биомаркеров. С увеличением количества кардиохирургических операций данная проблема становится еще более актуальной.

2. Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна научных положений определяется тем, что впервые выделена группа риска развития абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения на основании

изученных особенностей периоперационного состояния пациентов кардиохирургического профиля с использованием математической модели искусственной нейронной сети. Определены факторы, способствующие развитию абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: время пережатия аорты, систолическое давление в правом желудочке, фракция выброса левого желудочка, индекс массы тела, рост, вес, время искусственного кровообращения, риск операции по EuroScore II, трансфузия свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы, количество шунтов и дистальных анастомозов, функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA. Создана шкала прогнозирования абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. В диагностике острой мезентериальной ишемии после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения максимальную диагностическую эффективность продемонстрировали D-лактат при увеличении концентрации свыше 0,54 ммоль/л и кишечная форма белка, связывающего жирные кислоты, при увеличении концентрации более 720 пг/мл. Значимыми маркерами риска абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения являются генотип G/A rs1143634 гена IL1 β (сверхдоминантная модель) и генотип T/C и C/C rs1799883 гена FABP2 (кодоминантная и доминантная модель). Разработана модель комбинации аллелей вариантов 6 генов «FABP2 rs1799883 + CXCL8 rs4073 + IL1 β rs1143634 + IL6 rs1800795 + NOS3 rs1799983 + SERPINE1 rs1799768» позволяющая выделить группу высокого риска абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Разработана модель комбинации аллелей вариантов 2 генов «IL10 rs1143634 и FABP2 rs1799883», позволяющая выделить группу с повышенной концентрацией D-лактата после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Разработан алгоритм персонализированного подхода к прогнозированию, ранней диагностике и

лечению абдоминальных хирургических осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, позволивший при росте числа выявленных случаев абдоминальных осложнений снизить уровень летальности.

Новизна полученных исследований подтверждается полученными патентом и свидетельствами о регистрации программ для ЭВМ, а также грантом Российского научного фонда № 22-25-20016, <https://rscf.ru/project/22-25-20016>.

Достоверность научных положений диссертационного исследования подтверждена применением современных методов обследования на сертифицированном оборудовании. Все этапы исследования, от планирования до статистической обработки материалов, выполнены в соответствии с тематикой работы, поставленными целью и задачами, что позволило диссертанту получить аргументированные научные положения, выводы и практические рекомендации.

Таким образом, основные положения, выводы и практические рекомендации, основанные на достаточно высоком уровне статистической обработки данных, обоснованы и аргументированы, что не вызывает сомнений в достоверности результатов, полученных автором.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Белова Дмитрия Владимировича выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Степень обоснованности основных положений диссертационной работы, выполненной Беловым Д.В., подтверждается, хорошо продуманным дизайном исследования. Проведены исследования большого количества больных. Адекватный статистический анализ результатов исследования доказывает обоснованность основных положений диссертации. Корректный выбор диагностических методик позволил диссертанту сформулировать аргументированные выводы и практические рекомендации. Выводы и

практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Проведен подробный анализ результатов, полученных в ходе исследования, и их сопоставление с данными мировой литературы.

Соблюдены все требуемые этические нормы научного исследования с участием человека.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

В результате проведенного исследования установлена группа риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений. Выделены факторы риска, способствующие развитию абдоминальных осложнений после операций на сердце, а также шкала прогнозирования риска развития абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца. Установлена роль и пороговые значения D-лактата, LBP, I-FABP, эндотелина-1 в ранней диагностике острой мезентериальной ишемии после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Определены генетические маркеры предрасположенности к развитию абдоминальных осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и изучены их межгенные связи для создания прогностической модели риска развития абдоминальных осложнений после операций на сердце. На основании полученных результатов установлен механизм развития абдоминальных осложнений у пациентов после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, что играет важную роль в накоплении и расширении теоретических представлений о патогенезе данных осложнений. Предложен комплекс прогностических и лечебно-диагностических мер. С практической точки зрения такой подход позволит улучшить результаты ведения пациентов с данной патологией.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в повседневной работе врачей сердечно-сосудистых хирургов, врачей-реаниматологов. Разработанные базы данных и программные продукты целесообразно интегрировать в системы

предоперационного планирования. Материалы работы могут быть внедрены в образовательный процесс на кафедрах хирургии и смежных дисциплин для подготовки специалистов нового поколения, владеющих современными технологиями.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, шести глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, 232 источника, в том числе 48 отечественных и 184 зарубежных. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 31 рисунком.

Глава 1. Обзор литературы.

Анализ литературных источников, посвящённых теме диссертации, демонстрирует глубокое понимание автором исследуемой проблемы и логично подводит к обоснованию цели и задач работы. Обзор изложен последовательно, аргументированно и убедительно обосновывает актуальность поставленных задач.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

В главе представлен дизайн исследования, описаны клинические параметры, а также методы лабораторно-инструментальной диагностики, использованные в работе. Автор подробно излагает анализируемый материал и применяемые методы обследования пациентов, что обеспечивает полноту и достоверность исследования.

Глава 3. Прогнозирование абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Применение методов построения деревьев классификации и регрессии, а также случайного леса, не позволило создать надёжную модель для прогнозирования послеоперационных абдоминальных осложнений. Однако эти методы помогли выделить 13 наиболее значимых предикторов, которые в дальнейшем были использованы в других статистических моделях, включая логистическую регрессию и дискриминантный анализ. Разработана шкала для

прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях ИК. Наиболее значимым фактором риска является применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которое само по себе указывает на высокую вероятность развития осложнений. Также риск возрастает при наличии трёх и более неблагоприятных предикторов, таких как острая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, продолжительность ИК более 125 минут и необходимость рестернотомии в послеоперационном периоде. Использование шкалы позволяет выявлять пациентов с высоким риском осложнений, что способствует своевременному проведению лечебно-диагностических мероприятий и снижению послеоперационной летальности. Описана методика обучения нейронной сети, на основе которой разработан калькулятор для прогнозирования риска абдоминальных осложнений после операций на сердце в условиях ИК.

Глава 4. Лабораторные маркеры в диагностике острой мезентериальной ишемии в кардиохирургии.

Результаты исследования показали перспективность использования показателей D-лактата и кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты, для выявления риска острой мезентериальной ишемии после кардиохирургических операций. Определены пороговые значения этих маркеров.

Глава 5. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

В главе изучена роль генов и их взаимодействия в развитии абдоминальных осложнений после операций на сердце в условиях ИК. Проанализировано влияние генотипа на концентрацию биохимических маркеров. На основе сочетания генов разработана статистически значимая модель для определения группы риска.

Глава 6. Разработан и предложен алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Даны практические рекомендации для использования в клинической практике.

В разделе обсуждения подробно проанализированы полученные результаты, оценена их значимость для прогнозирования, диагностики и лечения пациентов с абдоминальными осложнениями после кардиохирургических операций.

Выводы работы сформулированы чётко и конкретно. Практические рекомендации изложены в доступной для клинического применения форме.

В заключении автор демонстрирует эффективность разработанного алгоритма. Приведена таблица, отражающая динамику количества операций, случаев абдоминальных осложнений и летальности в период с 2011 по 2023 годы. Статистический анализ данных показал, что, несмотря на рост выявляемости абдоминальных осложнений, наблюдается устойчивое снижение летальности в этой группе пациентов.

Основные положения диссертации опубликованы в виде 25 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК, и в международных базах. Получен 1 патент РФ на изобретение, 5 свидетельств о регистрации программы для ЭВМ.

Данные диссертации используются в практической работе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск), ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», а также в учебном процессе обучающихся по программам специалитета, ординатуры и дополнительного специального образования кафедр Хирургии института дополнительного профессионального образования, Госпитальной хирургии, Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры Факультетской хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Вопросы и замечания:

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Белова Дмитрия Владимировича нет.

В порядке обсуждения и организации дискуссии хотелось обсудить следующие вопросы:

1. Какие механизмы оказывают наибольшее влияние на развитие абдоминальных осложнений?

2. Возможно ли использование установленных биомаркеров острой мезентериальной ишемии не только у пациентов после кардиохирургических операций?

6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Белова Дмитрия Владимировича содержит обоснование актуальности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описание методологии и методов исследования, основных результатов исследования, выводы и практические рекомендации, что достаточно полно отражает содержание диссертационного исследования.

7 Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Белова Дмитрия Владимировича «Абдоминальные осложнения после выполнения кардиохирургических операций. Прогнозирование, диагностика и тактика ведения», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современной сердечно-сосудистой хирургии и клинической лабораторной диагностики по прогнозированию, диагностике и ведению абдоминальных осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Белова Дмитрия Владимировича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Белов Дмитрий Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры клинической
лабораторной диагностики с курсом
лабораторной иммунологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
(3.3.8 Клиническая лабораторная
диагностика),
профессор

Ройтман Александр Польевич

«05» 09 2025 года

Подпись Ройтмана А.П. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 Тел.: 8 (495) 680-05-99, e-mail: rmapo@rmapo.ru; a-roitman@mail.ru

с отгубом

оригинал

12. 09. 25