

## Отзыв

официального оппонента на диссертацию Парфенова Евгения Игоревича на тему: «Роль генетических факторов в развитии ранней тромботической окклюзии у больных после реконструктивных операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей», по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Актуальность избранной темы.** По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место по числу летальных исходов. Атеросклероз является основной причиной поражения сосудистой системы. Заболевания периферических артерий в 85-90% случаев также ассоциируются с атеросклеротическим процессом. Одной из основных характеристик облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей является длительное прогрессирующее течение заболевания, которое без лечения приводит к развитию критической ишемии нижних конечностей, а затем и к потере конечностей. Высокая распространенность хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей среди населения привела к увеличению числа и видов, выполняемых сосудистых реконструктивно-восстановительных операций на артериях нижних конечностей. Оптимальным видом оперативного вмешательства является операция прямой реваскуляризации. Но с ростом количества реваскуляризирующих операций растет и количество повторных оперативных вмешательств. Одной из основных причин повторного вмешательства на артериях является тромбоз зоны реконструкции в различные сроки послеоперационного периода. К основным причинам тромбоза зоны реконструкции можно отнести технические погрешности в интраоперационном периоде, несоответствие приводящего и воспринимающего русел, гиперплазия интимы в зоне анастомозов, различные гиперкоагуляционные состояния. Наличие такого фактора риска тромбоза как врожденная тромбофилия, увеличивает риск развития тромботической окклюзии зоны реконструкции и во многом определяет течение послеоперационного течения. Роль генетических факторов в развитии артериальных тромбозов различной локализации изучена и доказана в работах в основном зарубежных авторов. В России научные работы на эту тему до сих пор малочисленны. В практической работе сосудистого хирурга актуальной остается задача выявления индивидуальных факторов риска тромбоза зоны реконструкции, а также разработка эффективных способов профилактики этих осложнений.



**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Актуальность проблемы определила цель диссертационного исследования Парфенова Е.И., которая заключалась в оценке наследственных тромбофилий как предикторов ранней тромботической окклюзии зоны реконструкции у больных, перенесших операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей. Все поставленные диссертантом для достижения цели задачи были успешно решены в ходе выполнения работы.

**Достоверность и научная новизна исследования** состоят в том, что впервые было установлено диагностическое значение генетических полиморфизмов 1691G/A FV, 20210G/A FII, 677 C/T MTHFR, 455 G/A FGB в развитии тромботической окклюзии зоны реконструкции в первые 6 месяцев после операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей у мужчин русской национальности, являющихся уроженцами Центрального Черноземья РФ. Также были выявлены молекулярно-генетические маркеры тромбоза зоны реконструкции в первые 6 месяцев после операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей (сочетание генетических вариантов 677 T MTHFR и 455 A FGB). Показаны ассоциации генетических вариантов 20210 GA FII с повышенным уровнем гомоцистеина и D-димера в крови, 677 CT и 677 TT MTHFR с повышенным уровнем триглицеридов в крови и укорочением тромбинового времени, 677 TT MTHFR со сниженным уровнем липопротеидов высокой плотности в крови. Установлено, что генотипы 455 GA FGB и 455 AA FGB маркируют повышенный уровень Д-димера в крови. Разработана математическая модель прогноза развития тромботической окклюзии зоны реконструкции у больных после оперативных вмешательств на брюшной аорте, артериях нижних конечностей и оценена ее эффективность.

Диссертация содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждения, главы оценки эффективности разработанной модели прогнозирования тромбоза зоны реконструкции, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 27 рисунками, 19 таблицами. В диссертации приведены 4 клинических примера. Библиографический список содержит 109 отечественных и 99 зарубежных авторов.

Подробный анализ литературных источников по данному вопросу, изложенный в обзоре литературы, свидетельствует о достаточной информированности автора диссертации о современном состоянии вопроса. Подчеркивается важность поиска новых методов для диагностики предикторов тромбоза зоны реконструкции на дооперационном этапе с целью определения степени риска развития данного осложнения и внедрения эффективных способов профилактики в послеоперационном периоде.



Введение раскрывает актуальность темы, в нем сформулированы цель и задачи исследования Парфенова Е.И., научная новизна и практическое значение.

Вторая глава диссертационной работы посвящена описанию материалов и методов проведенного исследования. В исследование были включены мужчины русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не имеющие родства между собой. 175 мужчин были разделены на четыре группы: 3 группы исследования (119 человек) и четвертая группа оценки эффективности разработанной модели прогнозирования (56 человек). Первую (I) группу исследования составили 44 пациента, у которых выявлен тромбоз зоны реконструкции после реконструктивной операции на брюшной аорте и артериях нижних конечностей по поводу облитерирующего атеросклероза в первые 6 месяцев после оперативного вмешательства. Вторую (II) группу исследования составили 40 мужчин после аналогичных операций, не имеющих осложнений тромбоза зоны реконструкции. Третью (III) группу исследования (группу контроля) составили 35 мужчин, которые не имели клинических и инструментальных признаков облитерирующего атеросклероза брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Группу оценки эффективности математической модели прогнозирования риска развития тромбоза в зоне реконструкции (IV группа) составили 56 пациентов (не из числа групп исследования) после реконструктивных операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей. Наблюдение за больными проводили с дооперационного этапа и в течение 6 месяцев после реконструкции. В послеоперационном периоде все пациенты получали дезагрегантную терапию в стандартной дозе (препараты ацетилсалициловой кислоты 125 мг или клопидогрел 75 мг) ежедневно. Пациентам всех групп выполнялось лабораторное обследование (клинический анализ крови, липидный профиль крови, коагулограмма, исследование системы гемостаза). Инструментальное обследование включало в себя ангиографию для подтверждения диагноза и определения состояния периферического русла, и ультразвуковое исследование брюшной аорты и артерий нижних конечностей в дооперационном и послеоперационных периодах с измерением лодыжечно-плечевого индекса и контролем за состоянием шунта и зон анастомозов. Всем исследуемым пациентам I, II и III групп проводилось типирование четырех молекулярно-генетических маркеров: фактора коагуляции V (мутация Leiden 1691G/A FV), протромбина (20210G/A FII), метилентетрагидрофалатредуктазы (677 C/T MTHFR), фибриногена (455 G/A FGB). Пациентам IV группы исследовали молекулярно-генетические маркеры двух видов тромбофилий (677 C/T MTHFR, 455 G/A FGB).



Третья глава диссертационного исследования посвящена изложению результатов исследования и его обсуждению. Проведено изучение распределения лабораторных показателей в группах исследования и их ассоциация с исследуемым послеоперационным осложнением. Изучено влияние генов кандидатов на лабораторные показатели в группах исследования, а также комбинации генов на развитие тромбоза зоны реконструкции. Установлена ассоциация сочетания генетических вариантов – аллеля 677 Т МТНFR и аллеля 455 А FGB с формированием ранней тромботической окклюзии в зоне реконструкции. Выявлена вовлеченность изученных генетических полиморфизмов наследственных тромбофилий (20210G/A FII, 677 C/T МТНFR, 455 G/A FGB) в изменение лабораторных показателей в исследуемых группах. Доказано, что I группа исследования значительно отличалась от II группы исследования увеличенным уровнем гомоцистеина, фибриногена, триглицеридов в крови и замедлением тромбинового времени. Во II группе исследования определялись значимые отличия от III контрольной группы исследования, характеризующиеся увеличенным уровнем антитромбина III, гомоцистеина, Д-димера, тромбоцитов в крови и удлинением АЧТВ.

Разработана математическая модель прогнозирования риска развития ранней тромботической окклюзии зоны реконструкции с использованием дискриминантного анализа. Провели сравнение двух видов математической модели – с использованием и без использования генетических вариантов 455 G/A FGB, 677 C/T МТНFR. В среднем процент правильных дискриминаций в I группу исследования и в III контрольную группу на основе данных о генетических вариантах по локусам 455 G/A FGB, 677 C/T МТНFR и лабораторных показателей составляет 97,47% по сравнению с 93,67% в модели без учета генетических вариантов.

В четвертой главе автор произвел оценку эффективности разработанной математической модели прогнозирования тромбоза зоны реконструкции. Для этого произведен расчет таких операционных характеристик диагностического теста как диагностическая эффективность, диагностическая специфичность, прогностическая ценность отрицательного и положительного результата. Расчеты подтвердили более высокую прогностическую ценность модели, в которой наряду с лабораторными показателями использовали данные генетического анализа.

Таблицы, рисунки и клинические примеры дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются хорошей наглядной иллюстрацией к изложенной информации.

Обработка результатов проводилась с использованием актуальных статистических методов. Использованные диссертантом методы исследования адекватны целям и задачам работы. Объем и современность используемых



/Миллер Д.А./