

## ОТЗЫВ

*официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Матюшкина Андрея Валерьевича на диссертационную работу Вердиханова Наджибуллы Исмаиловича по теме «Анализ результатов хирургического лечения каротидных параганглиом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)*

### **Актуальность темы диссертационной работы**

История хирургии каротидных параганглиом уже насчитывает более 100 лет. За это время был достигнут значительный успех в снижении периоперационной летальности и частоты развития цереброваскулярных катастроф (инсульт/ТИА). Однако частота послеоперационной дисфункции черепных нервов почти неизменно остается на высоком уровне, в среднем достигая значений 30%—40%. Наглядно эти тренды продемонстрировали в 1988 году профессор John W. Hallett с соавт., проанализировав 50-летний опыт хирургического лечения пациентов с каротидной параганглиомой в Mayo Clinic. Результаты этого исследования актуальны и по сей день. Доказательством этому служат результаты единственного систематического обзора и мета-анализа по хирургии каротидных параганглиом, представленного медицинскому сообществу Vaux Robertson и соавт. в 2019 году, в котором среднее взвешенное значение послеоперационной частоты дисфункции черепных и шейных симпатических нервов составило 27,8%. Средняя взвешенная частота возникновения необходимости в реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА при хирургическом удалении каротидной параганглиомы рассчитана только в диссертации Вердиханова Н.И., на который дается настоящий отзыв, и составляет 14,4% (размах 2,1% — 55%). Это требует от хирурга высокого мастерства и серьезной подготовки к операции. При этом необходимо также помнить о высоком риске обильной интраоперационной кровопотери, обусловленной гипертонической каротидной параганглиомой и её опасной близостью к сонным артериям и внутренней яремной вене. Всё вышеизложенное указывает на то, что удаление каротидной параганглиомы является технически сложной операцией с высоким риском развития периоперационных невроваскулярных и геморрагических осложнений. Вместе с тем при отсутствии метастатической диссеминации (по ограниченным сведениям из мировой научно-медицинской литературы метастазирование каротидной параганглиомы встречается в 6% случаев) радикальное хирургическое лечение является «золотым стандартом» лечения каротидной параганглиомы. Поэтому для разработки рационального плана лечения и эффективного предотвращения вышеуказанных хирургических осложнений необходимы надежные инструменты прогнозирования хирургических осложнений – выявление предикторов, разработка моделей прогнозирования и прогностических шкал. Однако в настоящее время мы имеем серьезную брешь в знаниях о прогностических факторах осложнений хирургического лечения пациентов с каротидной параганглиомой. Для заполнения этой бреши качественными знаниями необходимы

аналитические исследования с использованием методов прогностической аналитики, которые должны обеспечить высокий уровень достоверности полученных результатов.

Наряду с этим существует большой вакуум знаний по биологическому поведению каротидных параангиом. Крайне мало известно о предикторах агрессивного биологического поведения каротидной параангиомы (метастазирование/рецидив опухоли). Здесь необходимо подчеркнуть, что каротидная параангиома является орфанным заболеванием. При этом метастазирование и рецидив являются крайне редкими проявлениями рассматриваемой болезни по доминирующему мнению специалистов. Однако эта господствующая парадигма имеет под собой слабость, так как сведения о метастазировании и рецидиве каротидной параангиомы не основаны на серьезных эпидемиологических исследованиях. Главным ограничивающим фактором для широкого изучения этой темы является очень малая распространенность рассматриваемой болезни в целом.

Таким образом, всё вышеизложенное указывает на несомненную актуальность темы диссертационной работы Вердиханова Наджибуллы Исмаиловича.

### **Научная новизна и значимость для науки и практики диссертационной работы**

В рассматриваемой диссертационной работе выполнен комплексный анализ одного из крупнейших накопленных моноцентровых материалов по хирургии каротидных параангиом в Европе и на территории всего постсоветского пространства с позиции современной медицинской науки. В ходе диссертационной работы получены новые ценные сведения о степени влияния объема каротидной параангиомы, расстояния от верхнего полюса каротидной параангиомы до основания черепа, типа каротидной параангиомы по Shamblin и её агрессивности на развитие периоперационных невровакулярных и геморрагических осложнений. Определены предикторы этих осложнений, по результатам линейного регрессионного анализа построены модели прогнозирования невровакулярных и геморрагических осложнений при хирургическом лечении пациентов с каротидной параангиомой по её размерным параметрам. Эти математические модели к настоящему времени обладают наибольшей прогностической мощностью среди имеющихся и очень редких инструментов прогнозирования осложнений в хирургии каротидных параангиом. Эти новые знания, помимо своей теоретической значимости, имеют еще и важное прикладное значение – позволяют оптимизировать план лечения пациентов с каротидной параангиомой в целом и скорректировать хирургический подход в лечении в частности. Результаты диссертации также обогащают общемировые данные об эффективности предоперационной эмболизации каротидной параангиомы в снижении объема интраоперационной кровопотери.

Имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные научные работы по поиску предикторов метастазирования/рецидива каротидной параангиомы являются исключительно ретроспективными. Вердиханов Н.И. в своей диссертационной работе провел первое в мире двунаправленное (амбиспективное) исследование с ретроспективным выявлением у пациентов предполагаемых предикторов метастазирования/рецидива каротидной параангиомы и проспективным поиском указанного исхода болезни. Поэтому

эти результаты диссертации имеют высокий уровень доказательности за счет улучшенного дизайна исследования. В диссертации впервые доказано, что III тип каротидной параганглиомы по Shamblin является достоверным предиктором её метастазирования/рецидива. На основании полученных результатов автором диссертации предложен научно обоснованный алгоритм предоперационного обследования пациентов с каротидной параганглиомой III типа по Shamblin и/или мультифокальной параганглиомой и их послеоперационного наблюдения, направленный на своевременную диагностику метастазирования и рецидива каротидной параганглиомы. Эти результаты, выводы и рекомендации имеют приоритетное значение и относятся к передовому рубежу в изучении хирургических патологий сонных артерий.

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

Цель и задачи диссертации сформулированы корректно. Вердиханов Н.И. разработал подходящий корректный дизайн исследования для своей диссертационной работы. Сбор исходных данных, их статистическая обработка, выбор критериев включения и исключения, определение конечных точек исследования выполнены таким образом, чтобы получить максимально объективные и достоверные результаты. Диссертационная работа имеет достаточную мощность исследования для решения поставленных задач и достижения основной цели работы. Исследование выполнено на высоком методологическом уровне с соблюдением принципов доказательной медицины. Для обеспечения высокого уровня доказательности результатов автор диссертации применил корректные методы описательной статистики и комплексный набор методов прогностической аналитики, соответствующие стандартам современной прикладной биомедицинской статистики. Математические модели прогнозирования непрерывных и дискретных хирургических исходов по непрерывным исходным переменным, отражающим размерную характеристику каротидной параганглиомы, построены с помощью простых и робастных методов линейного регрессионного анализа. Данный подход обеспечивает прозрачность полученных результатов, их наглядность и воспроизводимость, а также обеспечивает высокую прогностическую мощность моделей прогнозирования. При поиске предикторов метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы автор диссертации выполнил своеобразный статистический «ситовый» анализ данных, где на каждом следующем этапе анализа проводилась аутентификация результатов, полученных на предыдущем этапе анализа. На каждом новом этапе этого анализа применялся более сложный и комплексный статистический тест (от непараметрических тестов до множественного бинарного логистического регрессионного анализа) для исключения конфаундеров из исходного набора предполагаемых предикторов. И только предикторы, показавшие свою статистическую значимость на всех этапах анализа, признавались достоверными предикторами метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы. Такая стратегия поиска обеспечивает высокий уровень достоверности полученных результатов.

Учитывая всё вышеизложенное, высокая степень обоснованности и высокий уровень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных Вердихановым Н.И. в своей диссертационной работе, не вызывает сомнений.

### **Оценка структуры, содержания и оформления диссертации**

Диссертационная работа Вердиханова Н.И. написана на академическом русском языке, характеризуется логической последовательностью изложения информации и классическим вариантом структуры. Материал диссертации хорошо систематизирован. Диссертация изложена на 90 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 107 источников, из которых 16 источников являются отечественными, и 91 – зарубежными. В диссертации в достаточном объеме имеются иллюстративный материал и наглядная инфографика, а именно: 17 рисунков и 11 таблиц.

Во введении автор диссертации обосновал актуальность темы диссертации и раскрыл степень её научной разработанности, чётко обозначил цель исследования, конкретно сформулировал задачи исследования и научные гипотезы, ясно разъяснил научную новизну работы и её теоретическую и практическую значимость, а также представил положения, выносимые на защиту. В этом разделе также достаточно отражены сведения об апробации результатов диссертации, публикациях по теме диссертации, внедрении результатов работы и об объеме и структуре диссертации.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы. Здесь автор диссертации привел историческую справку по изучению рассматриваемой в диссертации проблематики, всесторонне осветил современные достижения и актуальные противоречия по теме диссертации. В конце обзора литературы представлен простой мета-анализ (не по протоколу PRISMA) научных работ по хирургии каротидных параганглиом, опубликованных в России и зарубежом за более чем 25-летний период времени (1998—2023 гг.). В этой главе также имеются собственные размышления автора диссертации по освещенным в обзоре литературы сведениям, критическая оценка приведенных в обзоре литературы данных и собственное видение по перспективам решения имеющихся противоречий по рассматриваемой проблематике. В обзоре литературы прослеживаются её аналитический и вместе с тем справочно-энциклопедический характер, а также систематический подход к освещению её темы. В этой главе имеются оригинальные иллюстрации и репрезентативная таблица по исходным данным включенных в мета-анализ исследований, которая обеспечивает транспарентность анализа.

Во второй главе – Материалы и методы – автор диссертации подробно изложил информацию по дизайну исследования, четко описал использованные в диссертации статистические тесты и предметно разъяснил методологию исследования. В этой главе также представлена предоперационная характеристика клинических наблюдений.

В третьей главе – Анализ периоперационных результатов – автор диссертации исчерпывающе описал 30-дневные результаты хирургического лечения пациентов с каротидной параганглиомой и определил степень влияния размерной и топографо-

анатомической характеристики каротидной параангиомы на развитие периоперационных осложнений с помощью методов непараметрической статистики и линейного регрессионного анализа. Найденные по результатам исследования тренды и закономерности представлены в виде наглядной аналитической инфографики. В этой главе также оценена эффективность процедуры предоперационной эмболизации каротидных параангиом в снижении объема интраоперационной кровопотери с описанием достоинств и ограничений этого сравнительного анализа. Материал этой главы грамотно оформлен, характеризуется ясностью и логической последовательностью изложения и прозрачностью представленной информации.

В четвертой главе – Анализ отдаленных результатов – автор диссертации рассматривает отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с каротидной параангиомой. В этой главе также описаны редчайшие проявления каротидной параангиомы. С помощью комплексной трехэтапной прогностической аналитики оценивалась прогностическая пригодность предполагаемых клиничко-хирургических предикторов метастазирования/рецидива каротидной параангиомы. На первом этапе оценка прогностической пригодности предикторов проводилась с помощью сравнительных непараметрических тестов. На втором этапе использовался простой бинарный логистический регрессионный анализ. На третьем этапе оценка проводилась с помощью множественного бинарного логистического регрессионного анализа. На основании полученных результатов автором диссертации предложен оптимальный алгоритм предоперационного обследования пациентов с каротидной параангиомой III типа по Shamblin и/или мультифокальной параангиомой и их послеоперационного наблюдения, направленный на раннюю диагностику метастазирования/рецидива каротидной параангиомы. Материал этой главы хорошо оформлен и подкреплён наглядными иллюстрациями и таблицами.

Заключение диссертации по своему содержанию и структуре представляет собой квинтэссенцию всей выполненной работы. Здесь автор диссертации кратко подводит итоги своей работы, сравнивает собственные результаты с результатами других исследователей, представляет свое видение по дальнейшей разработке проблематики диссертации. Заключение согласуется с введением и остальным содержанием диссертационной работы.

В конце диссертации автор сформулировал 4 вывода и 3 практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, отражают суть выполненной научно-квалификационной работы и соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертация оформлена в соответствии с установленными стандартами Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертационная работа Вердиханова Наджибуллы Исмаиловича является его самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой. Автореферат соответствует диссертации и является её кратким изложением. Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы и отвечает всем требованиям ВАК РФ.

Замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата диссертации нет.

## Заключение

Диссертационная работа Вердиханова Наджибуллы Исмаиловича на тему «Анализ результатов хирургического лечения каротидных параганглиом» является его самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, научной обоснованности выводов диссертационная работа Вердиханова Н.И. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

Автор диссертации — Вердиханов Наджибулла Исмаилович — заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

Отзыв направляется в диссертационный совет 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ (115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27).

*Официальный оппонент, профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор*



Матюшкин Андрей Валерьевич

Подпись профессора А.В. Матюшкина заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ имени  
Н.И. Пирогова» МЗ РФ, кандидат медицинских  
наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

*07 марта 2024 г.*

*Сведения об авторе отзыва:*

Матюшкин Андрей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1; e-mail: [pl@rsmu.ru](mailto:pl@rsmu.ru) | тел.: +7 (495) 434-86-19; web-сайт: <https://www.rsmu.ru>)