

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Бурлевой Елены Павловны на диссертационную работу Власенко Ольги Николаевны на тему «Эффективность генной терапии в лечении неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.**

### **Актуальность темы.**

Заболевания периферических артерий (ЗПА) являются распространенным проявлением мультифокального атеросклероза и ассоциируются с существенным снижением качества жизни пациентов, значительным уровнем рисков высоких ампутаций, инвалидности и смертности.

ЗПА впервые проявляются перемежающейся хромотой, что зарегистрировано рядом популяционных исследований в зависимости от возраста в 0,9 – 7% случаев. Существенной проблемой современной ангиологии является неуклонное прогрессирование ЗПА с формированием у пациента критической ишемии нижних конечностей (КИНК). Высокие ампутации конечностей при диагностированной КИНК, несмотря на успехи ангиохирургии, долгие годы составляет 25% в популяции КИНК без какой-либо тенденции к улучшению ситуации во всех странах мира. Летальность после ампутаций достигает 40-45%, через 5 лет после ее выполнения - 70%, а к 10-ому году погибают практически все оперированные. Кроме того, ежегодно 5-10 % пациентов с ЗПА погибают от различных сосудистых катастроф (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания), что в 2- 4 раза превышает подобного рода смертность в популяции того же пола и возраста без зарегистрированных изменений со стороны периферических артерий конечностей.

Базовой стратегией лечения пациентов с ЗПА является пожизненная комбинированная консервативная терапия, которая должна осуществляться врачами различных специальностей на амбулаторном этапе ведения пациентов. Роль

жизни пациентов по опроснику SF-36. Использовались современные статистические методы анализа полученных данных, что усиливает доказательность исследования.

Выводы научно обоснованы, базируются на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации. Основные положения исследования доложены на всероссийских и региональных конференциях. По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 5 – в изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что доказана клиническая эффективность геннотерапевтического лечения и его положительное влияние на качество жизни пациентов с ЗПА в отдаленном периоде наблюдения.

Продемонстрирована возможность применения метода генной терапии у больных с ишемией нижних конечностей на амбулаторном этапе хирургического лечения в связи с тем, что процедура является малоинвазивной и не вызывает осложнений, требующих дополнительного наблюдения за пациентами.

Практической медицине предложена оттитрованная методика применения препарата на основе плазмида с геном VEGF165, дополнительно акцентирующая внимание врача на технике выполнения процедуры. Даны также конкретные рекомендации по режиму тренировочной ходьбы после курса генной терапии в зависимости от исходной степени хронической ишемии конечностей.

Из работы следует, что наиболее целесообразно проводить генную стимуляцию ангиогенеза в качестве превентивного лечения у пациентов с ЗПА на стадии перемежающей хромоты, не дожидаясь развития критической ишемии и значительного снижения качества жизни пациентов.

В исследовании подтверждена безопасность применения препарата на основе плазмида с геном VEGF165 при наблюдении за пациентами в течение 5 лет. После проведения генотерапевтического лечения не было зарегистрировано появления каких - либо осложнений системного и местного характера. Безопасность метода подтверждена ежегодным контролем ряда показателей с применением лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов.

Использованные в исследовании методики УЗАС и оценка дистанции безболевой ходьбы с помощью тредмил - теста может быть рекомендована для объективной оценки динамики заболевания и эффективности лечебных мероприятий у пациентов с ЗПА, в том числе, для их рациональной диспансеризации.

### **Структура и основное содержание работы.**

Диссертация Власенко Ольги Николаевны построена по классической схеме, изложена на 157 страницах компьютерной печати и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 127 источников, из них 93 отечественных и 34 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 61 рисунком. По структуре диссертации замечаний нет.

**Во введении** после изложения актуальности проблемы автор формулирует цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость, а также положения, выносимые на защиту. Все положенные части введения сформулированы четко и формально правильно, однако, хотелось бы, чтобы уже в этой части был сделан основной акцент на том, что автор, проводя исследование и внедряя метод генной терапии, хотел добиться принципиального улучшения результатов лечения неоперабельных пациентов с заболеваниями периферических артерий в стадиях перемежающейся хромоты.

**Обзор литературы** составляет по объему 33 страницы. Проведен анализ достаточного количества актуальных отечественных и зарубежных источников. Анонсирован выбор темы диссертации. Проведен анализ современных методов

лекарственной и нелекарственной терапии неоперабельных пациентов с ЗПА и эффективность этих методов, отражены малоизученные аспекты терапии хронической артериальной недостаточности конечностей, прослежена история применения в России и в мире терапевтического ангиогенеза у пациентов с ЗПА, обозначены спорные и нерешенные проблемы терапии хронической артериальной недостаточности конечностей. Раздел написан хорошим русским языком. Непринципиальное замечание – литературный обзор мог быть изложен более лаконично без ущерба для сути первой главы.

**Вторая глава** посвящена изложению клинического материала и методов исследования, используемых в диссертации. В этой главе сразу четко представлены критерии включения в исследование и исключения из него, обозначен дизайн исследования.

Клинический материал составил 160 пациентов, которые были разделены на две равные группы согласно проводимому лечению. 1 группа пациентов получала стандартную консервативную терапию согласно национальным рекомендациям ведения данных пациентов, 2 группа ту же терапию в сочетании с введением генотерапевтической конструкции в мышцы ишемизированной конечности. Обе группы были сравнимы по основным клиническим параметрам, исходно логично разделены по стадиям хронической артериальной недостаточности,

Подробно представлены и описаны применяемые в группах методы исследования (клинические, лабораторные и инструментальные), обозначены общие критерии эффективности (выживаемость пациентов и конечностей), а также основной критерий клинической эффективности применяемой лекарственной терапии (дистанция безболевой ходьбы) и вторичные критерии (изменение лодыжечно-плечевого индекса – ЛПИ; линейной скорости кровотока - ЛСК).

Методы статистической обработки полученных результатов являются современными и отвечают требованиям, предъявляемым к медицинской статистике. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

Считаю спорным включение в критерий «неудовлетворительный результат» позицию «смерть от любой причины», т.к. проводимая в исследовании консервативная терапия была направлена на коррекцию ишемического повреждения нижних конечностей, но не на коррекцию иных патологических состояний.

**В 3 главе** представлены результаты лечения 1 группы пациентов с ЗПА, получавших стандартную терапию, согласно национальным рекомендациям.

В этой группе пациентов для подгрупп II А и II Б степени результаты терапии были достаточно эффективными. Сохранность конечностей составила 98% к концу наблюдения. Но отмечено, что при этом нет значимого влияния лечения на дистанцию безболевой ходьбы, ее изменения были достоверны только в последние годы наблюдения. Без динамики оставались также ЛСК и ЛПИ. У 57% пациентов сохранилась исходная степень хронической ишемии. Эффективность консервативного лечения при III степени ХИНК значительно ниже. В 59% наблюдалась постоянные рецидивы критической ишемии. При этом сохранность конечности оказалась достаточно высокой и составила 82%. К концу наблюдения эффективность лечения в группе была следующей: улучшение и удовлетворительный результат в 11,0% и 41,0% наблюдений соответственно; ухудшение в 21,0% случаев; неудовлетворительный результат – 26,0%.

В процессе знакомства с этой главой возникли два вопроса.

1. Что такое «рецидив критической ишемии конечностей», этот термин применен ко всем избранным пациентам.
2. Как объяснить, что в таблице 7 для пациентов III стадии при достоверном увеличении дистанции безболевой ходьбы не зарегистрировано достоверных изменений со стороны ЛПИ и ЛСК?

**В четвертой главе** представлена эффективность лечения 80 пациентов препаратом на основе гена VEGF165. Показано, что комплексное лечение с применением одного курса генной терапии у пациентов с II Б и III степенью хронической артериальной недостаточности привело к значительному и

практически в 15 раз. В 65% наблюдений при исходной II степени и в 82% при исходной III степени отмечено уменьшение проявлений хронической артериальной недостаточности.

Зарегистрировано также положительное влияние генной терапии на качество жизни пациентов для каждой стадии хронической артериальной недостаточности.

Замечаний по главе нет.

При знакомстве с главой возникает вопрос – почему, по мнению автора, не зарегистрировано различий в выживаемости конечностей на протяжении 5 лет между группами пациентов со стандартной терапией и с применением генотерапевтического комплекса?

Общее заключение написано в виде обсуждения полученных результатов и отражает основные положения настоящей работы.

Выводы конкретны, носят утверждающий характер и дают исчерпывающие ответы на поставленные задачи. Практические рекомендации сформулированы четко, понятно. Они могут быть использованы для работы в специализированных и общехирургических стационарах, а также на амбулаторном этапе лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий.

Характеризуя работу в целом, следует отметить, что она написана на достаточно высоком научно-методическом уровне, легко читается и хорошо воспринимается. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации. Количество научных работ вполне достаточно для отражения основных результатов настоящего исследования. Замечаний принципиального характера по работе нет.

Таким образом, диссертация О.Н. Власенко «Эффективность генной терапии в лечении неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для хирургии, совершенствование лечения пациентов с хронической ишемией

умеренному улучшению у большей части пациентов (72%) с сохранением результата на протяжении всех 5 лет наблюдения. Был отмечен значительный рост основного критерия эффективности лечения – дистанции безболевой ходьбы. Причем, самый интенсивный прирост ДБХ наблюдался в первый год после введения препарата. В дальнейшем отмечена стабилизация результата с небольшим увеличением показателя. В итоге, у 72% пациентов лечение оказалось эффективно; удовлетворительный результат в зарегистрирован в 8% случаев; ухудшение - 1%; неудовлетворительный результат у 19% больных.

Замечаний по данной главе нет.

Вопрос по главе – как автором трактуются наилучшие клинические результаты применения геннотерапевтического комплекса у пациентов с III стадией хронической артериальной недостаточности?

В главе 5, проводится оценка влияния обоих методов лечения на качество жизни пациентов с ХИНК II-III степени. Для 1 группы пациентов не получено статистически достоверных данных изменения качества жизни, показатели оставались стабильными на протяжении всех пяти лет наблюдения. В 2 группе пациентов с применением генной терапии качество жизни у больных значительно изменилось в лучшую сторону. Зафиксировано достоверное увеличение по физическому и психологическому компоненту с повышением повседневной активности и уменьшением количества жалоб у 93,7% пациентов.

Замечаний по главе нет.

В главе 6 автор сравнивает полученные результаты в целом в группах и в подгруппах по стадиям ишемии между собой, показывает высокую клиническую эффективность генной терапии в лечении хронической артериальной недостаточности с достоверным улучшением качества жизни. Прирост основного критерия эффективности, т.е. среднего значения дистанции безболевой ходьбы за 5 лет для пациентов 2 группы (генная терапия), исходно имевших IIА стадию составил 600%, при исходной IIБ стадии - 500% , при исходной III стадии –

нижних конечностей II-III степени по классификации А.В. Покровского - Фонтейна. Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в соответствии с п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842, а её автор – Власенко Ольга Николаевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17. – «хирургия».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры общей хирургии  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

Е.П. Бурлева

Подпись д.м.н. профессора Бурлевой Е.П.

Начальник Управления кадров ФГБОУ ВО УМУ  
Минздрава России

В.Д.Петренюк



620028, Россия, Свердловская обл.,  
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.  
+7(343) 371-34-90  
E-mail: [burleva@gkb40.ur.ru](mailto:burleva@gkb40.ur.ru)