

**Отзыв
официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора
Кательницкого Ивана Ивановича**

**на диссертационную работу Крылова Андрея Александровича
на тему «Современные подходы к лечению пациентов с
критической ишемией нижних конечностей
атеросклеротического генеза при фоновом сахарном диабете»,
представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности
14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.**

Сердечно – сосудистые заболевания занимают первое место по числу летальных исходов по данным Всемирной организации здравоохранения. Основной причиной поражения сосудистой системы является атеросклероз. 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 в итоге к развитию критической ишемии нижних конечностей – что является фазой декомпенсации артериального кровообращения и требует немедленного поиска путей для улучшения перфузии конечности. Наличие у пациента сахарного диабета ухудшает прогноз течения заболевания. Фоновый сахарный диабет имеется у 12-20% пациентов с артериальной патологией и повышает риск развития заболеваний артерий нижних конечностей в 2-4 раза. Таким образом, пациенты с данной коморбидной патологией являются наиболее тяжелой группой для ведения и имеют неутешительные результаты лечения.

Несмотря на имеющиеся в распоряжении сосудистых хирургов средства для лечения пациентов данной группы остается множество нерешенных

проблем. Всем пациентам с критической ишемией показано проведение хирургической реваскуляризации, однако возможности оперативного подхода в виду специфического мультифокального поражения сосудистого русла весьма ограничены. Частота поражения дистального сегмента при сахарном диабете выводит на ведущие позиции эндоваскулярные методы лечения, однако, необходимость высокотехнологичного обеспечения операционных и стоимость используемых в процессе операции материалов ограничивают возможности применения данных методов. При невозможности оперативного вмешательства единственным вариантов остается консервативная терапия, однако, существует только одна группа препаратов с доказанной эффективностью в лечении пациентов с критической ишемией и сахарным диабетом – простагландины. При этом достигнутый положительный эффект сохраняется только на протяжении нескольких месяцев. В связи с вышеизложенными данными, включение дополнительных методов лечения, улучшающих перфузию конечности, является перспективным направлением. Стимуляция эндогенных процессов ангиогенеза является основной точной приложения терапевтического ангиогенеза. Наиболее изученным фактором, используемым при генной индукции ангиогенеза, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Стимуляция ангиогенеза с помощью препаратов на основе VEGF показала удовлетворительные результаты в Европейских и Российских исследованиях у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в составе комплексной терапии, при этом отсутствуют данные о индукции ангиогенеза у пациентов с критической ишемией и сахарным диабетом.

Актуальность проблемы определила цель диссертационного исследования Крылова А.А., которая заключалась в дополнительной генной индукции ангиогенеза у пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза с фоновым сахарным диабетом в комбинации с реваскуляризирующими операциями и в составе комплексной консервативной терапии, а также в сравнении полученных результатов со

стандартными схемами лечения. Все поставленные диссидентом для достижения цели задачи были успешно решены в ходе выполнения работы.

Научная новизна исследования состоит в том, что было проведено экспериментальное исследование динамики заживления индуцированных язвенных дефектов у животных на фоне стойкой гипергликемии под воздействием генно-терапевтического индуктора VEGF-165. Также впервые в составе комплексного и комбинированного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза и сахарным диабетом, применялась геннотерапевтическая индукция неоангиогенеза и было произведено сравнение безопасности и эффективности современных подходов к ведению вышеуказанной категории пациентов для определения оптимальной тактики лечения.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 45 рисунками и диаграммами, 29 таблицами. В диссертации приведены 4 клинических примера. Указатель литературы содержит 108 отечественных и 99 зарубежных авторов.

Введение раскрывает актуальность темы, в нем сформулированы цель и задачи исследования Крылова А.А., научная новизна и практическое значение.

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 улучшения васкуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза при фоновом сахарном диабете за счет воздействия на различные точки приложения, в том числе и индукции собственных процессов ангиогенеза с помощью генной стимуляции.

Вторая глава диссертационной работы посвящена описанию материалов и методов проведенного исследования. Экспериментальная часть исследования выполнена на белых крысах линии Wistar, которым моделировалась гипергликемия и кожный дефект размером 8×8 мм, в последующем животные были разделены на 3 группы. Животным контрольной группы в края раны вводилось 200 мкл воды для инъекций. Животные в экспериментальных группах получали 60 или 200 мкг раствора плазмида pCMV-VEGF165 в 200 мкл воды для инъекций. В течение 10 суток осуществляли планиметрию заживления кожной раны, после выведения из эксперимента производилась оценка гистологических срезов, морфометрическая оценка сосудистого русла. Клиническая часть исследования включала 140 человек, разделенных на 4 группы. Пациентам двух контрольных групп проводилась или реваскуляризация конечности (I группа, 45 человек), или, при невозможности оперативного лечения, курс стандартной консервативной терапии (II группа, 40 человек). В двух исследуемых группах выполнялась дополнительная генная индукция ангиогенеза или в комбинации с оперативным лечением (III группа, 30 человек), или, при невозможности оперативного вмешательства, генная терапия включалась в состав комплексной консервативной терапии (IV группа, 25 пациентов) Период наблюдения за пациентами составил 1 год. Во время исследования для всех пациентов оценивались показатели количества ампутаций, летальных исходов, степень компенсации кровообращения, динамику купирования симптомов критической ишемии, дистанцию безболевой ходьбы. Для пациентов хирургических групп отдельно оценивалась проходимость зоны реконструкции и исходы при ее окклюзии, а для пациентов с консервативным подходом изменение площади некроза, транскутантное напряжение кислорода, лодыжечно-плечевой индекс, линейную скорость кровотока. Так же с помощью Мичиганского опросника и шкалы NSS был произведен скрининг нейропатии.

Третья глава диссертационного исследования посвящена изложению результатов исследования и его обсуждению. В экспериментальной части показано, что в исследуемых группах процессы репарации протекали активные, причем полное заживление раны в большинстве случаев было получено в группе, получавшей 200 мкл раствора плазмида pCMV-VEGF165, таким образом стоит отметить дозозависимый эффект генной стимуляции ангиогенеза. О влиянии генной индукции на процесс репарации свидетельствует объем и степень «зрелости» грануляционной ткани, увеличение количества и качества кровеносных сосудов, нервного аппарата кожи. Статистически значимые результаты по сравнению с контролем получены для изменения площади раны, количества кровеносных микрососудов в составе регенерата.

В клинической части исследования показан лучший процент сохранности конечности и меньшее число летальных исходов при дополнительной генной стимуляции ангиогенеза, как в группах с оперативным, так и в группах с консервативным подходом. Отмечено, что стимуляция ангиогенеза не влияет на проходимость зоны реконструкции. При проходимой зоне реконструкции в течение 6 месяцев наблюдения у всех пациентов купируются симптомы критической ишемии и достоверно увеличивается дистанция безболевой ходьбы. Однако, при ее окклюзии, в группе с генной индукцией удалось получить достоверно меньший процент ампутаций, что позволяет сделать вывод о формировании коллатерального кровотока, достаточного для обеспечения жизнедеятельности клеток пораженной конечности. В результате сравнения групп с консервативным подходом выявлены достоверно лучшие приrostы таких инструментальных показателей, как линейная скорость кровотока, транскутантное напряжение кислорода, динамика заживления некроза, купирование симптомов нейропатии. При этом динамика показателя лодыжечно-плечевого индекса была сопоставима в обеих группах.

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 диссидентом методы исследования адекватны целям и задачам работы. Объем и современность используемых методов исследования позволили обеспечить высокий научно-методический уровень диссертации.

Основные положения работы и выводы, к которым пришел автор, отражены в 28 опубликованных научных работах, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе международных.

Принципиальных замечаний нет. Автору диссертации следует обратить внимание на опечатки и пунктуацию.

Диссертация Крылова Андрея Александровича «Современные подходы к лечению пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза при фоновом сахарном диабете», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение научно-практической задачи улучшения результатов лечения больных с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете, что имеет существенное значение для сердечно-сосудистой хирургии.

По актуальности темы, научной новизне поставленных и решенных проблемных вопросов, объему и уровню проведенных исследований, внедрению результатов диссертационная работа Крылова Андрея Александровича соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор достоин присуждения ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой
хирургических болезней №1

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



/Кательницкий И.И./

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Телефон: +7 (863) 250-40-75;
e-mail - rostgmukhb1@yandex.ru

Подпись д.м.н., профессора

Кательницкого И.И. заверяю

Ученый секретарь ученого Совета

ФГБОУ ВО Рост ГМУ Минздрава России

д.м.н., доцент

/Сапронова Н.Г./

