

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Мухина Алексея Станиславовича 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. Тема диссертационного исследования Власенко Ольги Николаевны актуальна как с практической, так и с теоретической точек зрения. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, обусловленные в 90% случаев атеросклеротической патологией, по данным отечественных и зарубежных авторов составляют более 20% от всех видов сердечно-сосудистой патологии среди населения старше 60 лет. За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваемости на 25%. Увеличение продолжительности жизни населения ведет к росту числа людей пожилого и старческого возрастов, что, в свою очередь, также приводит к большей частоте атеросклеротической патологии.

Согласно данным отечественных ангиологов (Кошкин В.М., 2009), атеросклероз нижних конечностей имеется примерно у 2 млн россиян, из которых не менее половины нуждаются в специализированном лечении, а около 20% – в артериальной реконструкции. Но при поражении принимающего русла оперативное лечение выполнять нецелесообразно вследствие высокого риска тромбоза шунта, что, в свою очередь, ведет к ампутации конечности. Количество таких "неоперабельных" пациентов достигает 15%. При наличии критической ишемии чаще всего единственная возможная операция у этой группы больных – это ампутация. Учитывая вышесказанное, вопрос поиска альтернативных способов лечения хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) остается открытым. Все это позволяет сделать вывод об актуальности выбранной диссертантом темы научной работы.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Впервые на самом большом в России клиническом материале изучены отдаленные результаты геннотерапевтического лечения препаратом на основе гена VEGF165 у больных с ХИНК II и III степеней в сроки до пяти лет. Впервые проведено длительное (пятилетнее) наблюдение за пациентами и сравнение эффективности консервативного лечения и его сочетания с генной терапией. Впервые определено влияние геннотерапевтического лечения на качество жизни больных с ХИНК в отдаленном периоде. Таким образом, научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Все научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, аргументированы и вытекают из анализа полученных результатов. Достоверность их определяется достаточным объемом клинического материала, применением современных методов медицинской статистики и средств доказательной медицины.

Ценность представляемой работы заключается в том, что соискатель провел комплексное лечение большой группы больных с ХИНК II и III степеней (80 пациентов) с использованием нового метода – генной терапии, проанализировал результаты лечения и сравнил их с результатами стандартной консервативной терапии за достаточно длительный период времени – пять лет.

Оценка содержания диссертации. Диссертация построена традиционно, по классическому типу. Она изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Диссертация изложена логично и доступно, достаточно хорошим литературным языком, разделы завершаются короткими резюме, обобщающими результаты каждой главы. Стиль изложения конкретный. Материал диссертации, помимо текстового изложения, представлен в 13 таблицах, содержит 61 рисунок, включая диаграммы и схемы.

Во **введении** автор обосновывает конкретные предпосылки к исследованию, задачи работы, степень новизны представленного материала, практическую значимость и основные положения, выносимые на защиту. Автор аргументированно показывает актуальность работы, сложность поиска альтернативных методов лечения пациентов с ХИНК с поражением дистального артериального русла.

Целью исследования стало сравнение результатов стандартного консервативного и комплексного лечения в сочетании с генной терапией препаратом на основе плазмиды с геном VEGF165 у неоперабельных больных с ХИНК II–III степени по классификации А.В. Покровского-Фонтейна на протяжении пяти лет.

Автор сформулировала 4 **задачи**, решение которых позволяет достигнуть поставленной цели. Они последовательно освещают эффективность существующего стандартного консервативного лечения, комплексной терапии в сочетании с генным лечением, а затем сравнивают результаты использованных методик на протяжении пятилетнего наблюдения у данной когорты больных с определением влияния обоих методов лечения на качество жизни пациентов.

Работа имеет несомненное большое практическое значение, так как предлагает эффективный и малоинвазивный способ лечения огромной группы пациентов, относящихся к сложной группе «неоперабельных» больных.

Глава 1. Обзор литературы на 33 листах всесторонне освещает проблему с позиций отечественной и зарубежной литературы, показывая актуальность диссертационного исследования. Использованных при написании обзора 93 отечественных источников вполне достаточно, но – на мой взгляд – маловато иностранных (34). Автором рассмотрены основные проблемы в лечении пациентов с ХИНК, существующие на сегодняшний день, подробно описаны принципы лечения атеросклеротической патологии согласно не только национальным, но и международным рекомендациям, с применением препаратов пока не зарегистрированных в РФ. Также широко представлены «нетрадиционные»

методы терапии хронической ишемии с результатами лечения. На основании современных литературных данных показана эффективность реконструктивных операций и методов непрямых реваскуляризации, применяемых в основном в общехирургических стационарах.

В главе подробно рассказано о месте терапевтического ангиогенеза в современной медицине, включая как клеточную, так и генную терапию. Все вышесказанное позволило автору сформировать представление о состоянии проблемы и отразить малоизученные моменты. По объему литературный обзор вполне достаточен, его разделы конкретны и непосредственно связаны с ведущей линией работы. Из числа публикаций, использованных соискателем, 39% работ находятся в последнем пятилетнем сегменте.

Глава 2. Характеристика клинического материала и методов обследования больных. В главе обобщен опыт лечения 160 пациентов с ХИНК на фоне атеросклеротического процесса в артериях инфраингвинальной зоны, проходивших лечение и наблюдение в трех лечебных учреждениях в сроки до 5 лет. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от использованного метода лечения: 1 группа – 80 человек со стандартной терапией согласно «Национальным рекомендациям по ведению больных с ЗАНК» (2010), а 2 группа – 80 человек с сочетанием терапии и генного лечения препаратом на основе плазмиды с геном VEGF165. В свою очередь, пациенты обеих групп были распределены на три подгруппы в зависимости от исходной степени хронической ишемии. По основным сравниваемым параметрам таким как возраст, гендерный состав, сопутствующей патологии, между группами значимых различий выявлено не было. Широкий возрастной диапазон от трудоспособного возраста до пожилых еще раз подчеркивает социальную и экономическую значимость выбранной диссертантом темы исследования.

В главе описаны применяемые диссертантом методы обследования больных. Следует отметить современный научный уровень диагностических методик. Наглядно представлена оригинальная методика введения генного препарата. Достаточный объем материала, представленного в работе, отсутствие при-

знаков сознательного отбора пациентов для исследования позволяют говорить о репрезентативности итогов научной работы.

В 3 главе автор приводит анализ результатов использования стандартного лечения у 80 больных. Применяемая схема стандартной сосудистой терапии у пациентов разных подгрупп как на амбулаторном, так и на стационарном этапах лечения представлена в виде таблиц. Подробно описаны и представлены графически изменения дистанции безболевого ходьбы (ДБХ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и линейной скорости кровотока (ЛСК) в каждой из выделенных подгрупп исходно и затем ежегодно в сроки до 5 лет наблюдения. Отдельно дана информация по выживаемости и сохранности конечностей в исследуемых группах, а также эффективность лечения как по подгруппам, так и по группе в целом.

В заключении данной главы обобщены отдаленные результаты стандартного консервативного лечения согласно «Национальным рекомендациям». При ХИНК II А и II Б степеней оно достаточно эффективно: позволяет сохранить конечность у 98% больных в течение длительного периода наблюдения. Но автор отмечает, что при этом лечении нет значимого влияния на один из основных критериев эффективности – ДБХ, ее изменения были статистически незначимы. Без динамики оставались и вторичные критерии эффективности – ЛСК и ЛПИ. У большей части больных (57%) сохранилась исходная степень хронической ишемии. Эффективность консервативного лечения при III степени ХИНК оказалась значительно ниже. В большинстве случаев (59%) наблюдались частые рецидивы критической ишемии, для купирования которых пациентам было необходимо повторять курсы стационарной терапии. Количество ампутаций конечностей за пять лет наблюдения составило 18%.

В итоге эффективность лечения в группе оказалась следующая: улучшение – у 11% больных, удовлетворительный результат – в 41% наблюдений, ухудшение – у 21% пациентов, неудовлетворительный результат – у 26%.

Считаю полученные результаты исследования достаточно важными, так как в литературе имеется мало публикаций, где бы отслеживалась эффективность консервативного лечения за столь длительный период наблюдения.

Глава 4. Результаты комплексного лечения с применением генной терапии у больных с ХИНК. Представлены результаты лечения 80 пациентов препаратом на основе плазмиды с геном VEGF165 на протяжении от 3 до 5 лет наблюдения. Препарат "Неоваскулген" зарегистрирован на территории РФ в 2011г. и с этого времени используется в практике как ангиохирургами, так и хирургами общей практики. Следует отметить, что автором накоплен и проанализирован самый большой в России клинический материал по лечению больных с ХИНК данным препаратом. Это еще раз подчеркивает большую значимость исследования.

Как следует из главы, в подавляющем количестве наблюдений отмечен значительный рост принятого за один из основных критериев эффективности лечения – ДБХ как при II, так и при III степени ХИНК уже в первый год после проведения генной терапии. В дальнейшем, как отмечает автор, сохраняется тенденция к дальнейшему увеличению показателя на протяжении последующих двух лет со стабилизацией достигнутых значений до конца срока наблюдения. Отмечено также небольшое увеличение значений ЛСК и ЛПИ, что дополнительно подтверждает хороший результат лечения. В итоге эффективность лечения в группе с генной терапией следующая: улучшение – у 72% пациентов, удовлетворительный результат – в 8% случаев, ухудшение – в 1% наблюдений, неудовлетворительный – у 19% больных. Таким образом, однократный курс геннотерапевтического лечения в комплексе со стандартной терапией у пациентов со II Б – III степенью ХИНК в сроки до 5 лет привел к значительному и умеренному улучшению у большей части пациентов (72%).

Хочется отметить, что полученные результаты являются крайне интересными и важными в плане дальнейших разработок препаратов для генной терапии при ХИНК, широкого внедрения этого метода в практику. Они яв-

ляются первыми в своем роде, так как описания эффективности геннотерапевтического лечения в сроки наблюдения до 5 лет еще не публиковались.

В главе 5, используя руссифицированную версию специализированного опросника SF 36, автор проводит оценку влияния на качество жизни больных двух представленных вариантов лечения. Клинически и статистически значимых изменений как физического, так и психологического компонентов качества жизни при проведении стандартной терапии получено не было. Отмечен стабильный результат с небольшим снижением обоих компонентов здоровья на протяжении пяти лет наблюдения. Это является удовлетворительным результатом лечения, так как, несмотря на прогрессирование заболевания, у большей части пациентов практически не отмечено ухудшения качества жизни.

После консервативного лечения в сочетании с генной терапией зафиксировано значительное и достоверное (от $p=0,00098$ до $p=0,000000$) увеличение показателей физического и психологического здоровья. Таким образом, отчетливо видно, что применение геннотерапевтического лечения в комплексе со стандартной терапией значительно влияет на качество жизни пациентов по сравнению со стандартным консервативным лечением. В 94% наблюдений отмечено улучшение как по физическому, так и в большей степени по психологическому компонентам здоровья за счет увеличения проходимого без боли в ногах расстояния, а также снижения либо купирования клинических проявлений ХИНК, значительно усугубляющих течение повседневной жизни пациентов.

В главе 6 представлено сравнение результатов лечения больных со стандартной терапией и ее сочетания с генным лечением в обозначенный временной период. При II Б степени ишемии у больных с изолированным консервативным лечением ДБХ через 5 лет достоверно уменьшилась на 49 м, составив 79 ± 51 м (от исходных 128 ± 49 м) ($p=0,028$). В группе с генной терапией среднее расстояние, проходимое без боли к концу наблюдения, увеличилось на 444 м, составив 559 ± 349 м ($p=0,035$) (при включении в исследование ДБХ равнялась 115 ± 55 м).

При оценке вторичных критериев показано, что у пациентов с консервативным лечением ЛПИ снизился на 0,1 ($p=0,018$). По ЛСК также отмечено достоверное снижение показателя ($p=0,028$). Увеличение ЛПИ у пациентов с комплексным лечением составило 0,08 ($p=0,128$), а также зафиксирован рост ЛСК ($p=0,141$).

При III степени ХИНК получены следующие результаты: прирост показателя ДБХ у больных с консервативным лечением составил всего 15 м. В группе пациентов с комплексным лечением увеличение составило 298 м ($p=0,018$). Достоверных изменений вторичных критериев эффективности (ЛСК и ЛПИ) через 5 лет наблюдения в обеих группах сравнения не отмечено.

В итоге проведенного сравнения автор говорит о положительном влиянии генной терапии на повышение обоих компонентов здоровья, а также на купирование клинических проявлений ХИНК, являющихся неотъемлемой составляющей «хорошего» качества жизни. Значимого влияния на сохранность конечности в сроки наблюдения до 5 лет не отмечено, хотя тенденция к лучшему результату имеется у генного лечения ($p=0,07$). Выживаемость больных по материалам исследования не зависит от использованных методов лечения.

В **«Заключении»** и **«Выводах»** отражены основные положения работы. Выводы обоснованы и согласованы с поставленными задачами. Они соответствуют содержанию диссертации, свидетельствуют о том, что заявленные в начале работы задачи решены соискателем в полной мере.

«Практические рекомендации» вытекают из сути диссертационного исследования и имеют весомое значение для лечения проблемы ХИНК и медицины в целом. Методики, предлагаемые автором, внедрены в лечебный процесс ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ – МЦ «Здоровое долголетие» (Госпиталь ветеранов войн), ОАО «Медицинский центр диагностики и профилактики» (г. Ярославль), а также в учебный процесс кафедры хирургии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава РФ».

Материалы работы представлены на научных съездах и научно-практических конференциях различного уровня, в том числе и с международным участием. По материалам диссертации автором опубликованы 16 печатных работ, из них – 5 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, что является достаточным для работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Вопросы, возникшие при проведении оппоненции работы:

- Объясните термин «субкритическая» ишемия нижних конечностей.
- Есть ли разрешение локального этического комитета (ЛЭК)?
- Были ли больные с хронической венозной недостаточностью, и как это отразилось на результаты лечения в Вашей группе?
- Какова была схема ведения пациентов в пятилетний период?
- С чем связана неэффективность Вашего комплексного лечения при ХИНК II ст. в сроки до 5 лет у 22% больных? А при III – у 18%?

Замечания:

- Нет ссылок на оппонентов.
- Тираж автореферата – 90 экземпляров.
- Ряд опечаток.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Власенко Ольги Николаевны на тему "Эффективность генной терапии в лечении неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая важное не только медицинское, но и социальное значение, изложены новые научно обоснованные решения, внедрение которых вносит существенный вклад в развитие отечественной медицины, что полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата меди-

