

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»



профессор доктор медицинских наук

Калинкин Михаил Николаевич
«21» октября 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России о научной и практической ценности диссертационной работы Власенко Ольги Николаевны
«Эффективность генной терапии в лечении неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.17 – хирургия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Основным и эффективным методом лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) на сегодняшний день является оперативный. Помимо открытых реконструктивных операций, все чаще используются малоинвазивные эндоваскулярные вмешательства, например, стентирование или баллонная ангиопластика. Во многих случаях они являются предпочтительнее «большой» операции, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых часто имеется тяжелая сопутствующая патология, усложняющая проведение открытой операции. Согласно исследованиям, осложнения у геронтологических больных в первый месяц после операции встречаются в 33% случаев, причем, 6% из них составляют осложнения системного характера. Но проходимость бедренно-дистальных шунтов через 5 лет составляет около 65%, а после эндоваскулярных

вмешательств в этой зоне проходимость зоны реконструкции еще меньше (И.И. Затевахин, 2011).

Кроме того, имеется достаточно большая группа «неоперабельных» пациентов, которым невозможно либо нецелесообразно выполнять какое-либо оперативное вмешательство. К ним относятся пациенты с критической ишемией, которым по различным причинам оно не может быть выполнено, а также пациенты в стадии перемежающейся хромоты, когда еще нет показаний для хирургического вмешательства, но при этом значительно страдает качество их жизни. Для этих пациентов необходим поиск новых современных способов терапии ХИНК. Одним из таких методов является генная терапия.

Возможности терапевтического ангиогенеза для лечения ХИНК была оценена уже в конце XX века. С тех пор в мире ведутся многочисленные научно-экспериментальные исследования по изучению влияния различных генов и генетических конструкций на течение хронической ишемии. Самый большой прогресс в этом вопросе достигнут в Российской Федерации. Уже более 15 лет проводятся экспериментальные и клинические исследования плазмид и вирусных конструкций, несущих к ДНК ангиогенные факторы роста, такие как bFGF, VEGF, HGF. Самую большую эффективность и безопасность показала конструкция на основе плазмиды с геном VEGF165. В 2011 году, после проведения клинического исследования, препарат на основе этого гена был внесен в Государственный реестр лекарственных средств РФ. За последние годы появились отдельные научные работы об эффективности генной терапии у больных с ХИНК, но отдаленные результаты наблюдения прослежены в сроки только от 1 до 3-х лет. В клинике Ярославского государственного медицинского университета на настоящее время накоплен самый большой в РФ клинический опыт генного лечения у данной группы больных. В соответствии с этим, не вызывает сомнения актуальность выбранной темы диссертационного исследования. Автор продолжает исследовать эффективность генотерапевтического лечения у пациентов с II-III степенью ХИНК в отдаленные сроки наблюдения до 5 лет, проводит сравнение эффективности обоих методов терапии и влияние их на качество жизни пациентов в отдаленном периоде.

СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Настоящая работа выполнена на кафедре хирургии Института последипломного образования в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тема диссертации была утверждена Ученым Советом ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» 25 декабря 2013 года (протокол №5).

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Автор обладает самым большим клиническим материалом по генному лечению у больных с хронической ишемией нижних конечностей. Впервые изучены и проанализированы отдаленные результаты генной терапии препаратом на основе гена VEGF165 в сроки до 5 лет. Научных публикаций с аналогичными данными нет в современной зарубежной и отечественной литературе. Впервые проведено сравнение эффективности стандартного консервативного лечения и его сочетания с генной терапией у пациентов с II-III степенью ХИНК в этот промежуток времени. С учетом полученных результатов, определено влияние генотерапевтического метода на качество жизни пациентов с ХИНК в отдаленном периоде.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ ДИССЕРТАЦИИ

В результате проведенных исследований установлено, что наиболее целесообразно проводить генную стимуляцию ангиогенеза у пациентов с II степенью хронической ишемии нижних конечностей, не дожидаясь значительного снижения качества жизни и развития критической ишемии. Для достижения максимального эффекта препарат рекомендуется вводить дробно паравазально в ишемизированные мышцы голени по ходу передней и задней большеберцовых артерий. После курса генной терапии необходимо рекомендовать ежедневную тренировочную ходьбу от 2 до 5 км в день, в зависимости от исходной степени ишемии, на протяжении не менее 6 месяцев. Автором определено понятие «неоперабельного» пациента, в которое необходимо включать не только пациентов с критической ишемией, которым

показано оперативное лечение, но оно по каким-либо причинам не может быть выполнено, а также больных на стадии перемежающейся хромоты, когда нет показаний для хирургического вмешательства, но страдает качество их жизни. Генная терапия является малоинвазивной процедурой и может проводиться амбулаторно. Она является стационарзамещающей технологией, что очень актуально в современное время. Результаты исследования могут быть использованы в педагогической деятельности на кафедрах хирургического профиля медицинских вузов.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕНИИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диссертационное исследование представляет собой анализ лечения и наблюдения за 160 пациентами с II-III степенью хронической ишемии нижних конечностей, которые были разделены на две группы в зависимости от метода лечения. Первая группа со стандартной консервативной терапией, вторая группа с комплексным лечением с применением генотерапевтической конструкции плазиды с геном VEGF165. За основные критерии эффективности были приняты: выживаемость больных, сохранность исследуемой нижней конечности а так же дистанция безболевой ходьбы. За вторичные – изменение линейной скорости кровотока (ЛСК), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), а также динамика критериев качества жизни пациентов согласно русифицированной версии опросника SF36. Полученные при каждом визите данные были оценены статистически с помощью метода Вилкоксона в зависимых группах, U-критерия Манна-Уитни в независимых группах. Выживаемость и сохранность конечности рассчитывались с помощью критерия Каплана-Майера. Достоверность была принята за $p \leq 0,05$.

Диссертационная работа Власенко О.Н. построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, двух глав с изложением полученных результатов исследования в обеих группах, глав с проведенным сравнением эффективности лечения и оценки качества жизни, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 127 источников, из них 93 на русском и 34 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 61 рисунком и 13 таблицами. Достоверность

первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений.

Работа Власенко О.Н. выполнена на современном научном уровне. Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном объеме наблюдений, не вызывающих сомнения. Использовались современные методы исследования. Проведена статистическая обработка данных. Научные положения, полученные выводы обоснованы и логически вытекают из результатов исследования.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ В РАБОТАХ, ОПУБЛИКОВАННЫХ СОИСКАТЕЛЕМ

Материалы диссертации полно отражены в автореферате и 16 публикациях, среди которых 5 статей в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России. Принципиальных замечаний к рецензируемой работе нет.

СПЕЦИАЛЬНОСТЬ, КОТОРОЙ СООТВЕТСТВУЕТ ДИССЕРТАЦИЯ

Диссертация посвящена оценке эффективности геннотерапевтического лечения у неоперабельных пациентов с хронической ишемией II-III степени, сравнению полученных результатов со стандартной консервативной терапией, что способствует улучшению результатов лечения пациентов с данной распространенной патологией. Она соответствует специальности 14.01.17 – хирургия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Власенко О.Н. «Эффективность генной терапии в лечении неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи хирургии и вносится существенный вклад в проблему лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей.

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 заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17. – «хирургия».

Отзыв обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Протокол № 20 от «20 октября 2016 года.

Заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии
ФГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России
профессор доктор медицинских наук

/ Ю.И. Казаков /

Подпись Ю.И Казакова заверяю



170100 Тверская обл., г. Тверь, ул. Советская, д. 4.

Тел. +7 (4822)32-17-79, +7 (4822) 34-43-09.

E-mail: info@tvergma.ru , info@tvgma.ru .