



УТВЕРЖДАЮ

Начальник Главного военного клинического
госпиталя имени академика Н.Н.Бурденко
доктор медицинских наук, профессор

Д.Давыдов

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Фейзиева Эльвина Эйнуллы оглы «Оптимизация лечения критической ишемии нижних конечностей при плохом дистальном сосудистом русле», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность

Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) встречается у 2–3% населения России, около 80–90% случаев вызваны облитерирующим атеросклерозом артериального русла. Отсутствие лечения в 50% случаев приводит к летальному исходу в течение 10 лет после возникновения первых симптомов. Хроническая ишемия является причиной ампутации конечностей более чем у 35 000 больных ежегодно. Социальная значимость данного заболевания обусловлена не только большой распространенностью, но и частой инвалидизацией трудоспособного населения, связанной с последствиями данной патологии. Актуальной проблемой является отдаленный прогноз пациентов с ХИНК, долгое течение которой в конечном итоге может привести к критической ишемии нижних конечностей (КИНК).

Однако важно понимать, что существует множество причин, приводящих к критической ишемии, основными из которых являются облитерирующие заболевания. Их патогенез связан с постепенным сужением просвета сосуда на фоне хронически текущего воспаления, возникшего на фоне различных заболеваний: аутоиммунных, диабета, и самой частой причины – облитерирующего атеросклероза.

Создано множество методов, позволяющих восстановить магистральный кровоток при поражении артериального русла. Данные методы включают в себя открытые оперативные и эндоваскулярные вмешательства.

При тяжелом поражении артериального русла, когда выполнение того или иного оперативного вмешательства сопряжено с рисками низкой эффективности, высокого хирургического риска или невозможности вмешательства, возможно использование иных методов реваскуляризации:

реваскуляризирующая остеотрепанация, трансплантация аутологичного костного мозга и поясничная симпатэктомия (один из самых травматичных методов). Невозможность оперативного вмешательства у таких пациентов приводит к тому, что в России каждый год проводится до 50 000 ампутаций нижних конечностей. Это подтверждает необходимость поиска новых методов лечения и профилактики данного заболевания, а также консервативных методов коррекции данной патологии.

Таким образом, консервативное лечение, применяемое у пациентов с ХИНК, является перспективным направлением, поскольку позволяет оказывать влияние на артериальный кровоток и стимулировать торможение процессов, связанных с окклюзионным поражением. Важно понимать, что без надлежащего лечения критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) часто может приводить к тяжелым последствиям: появлению язвенно-некротических поражений, инвалидизации и ранней смертности населения.

Новизна исследования полученных результатов

В работе впервые показано, что применение симвастатина в дозировке 20 мг в сочетании с реваскуляризирующей остеотрепанацией при КИНК позволяет сохранить пораженную конечность только у 15% пациентов при условии проходимых артерий голени.

Разработана модель, позволяющая достоверно имитировать клиническую картину критической ишемии, схожую с таковой у пациентов при ХИНК с различными осложнениями (гангрена конечности, ишемическая нейропатия периферических нервов и др.). Данный метод заключается в иссечении магистральных артерий, соответствующих им вен (бедренная, подколенная, передняя и задняя большеберцовые), а также седалищного нерва.

В работе впервые показано, что уденафил в дозировке 8,6 мг/кг, пентоксифиллин в дозировке 60 мг/кг, симвастатин в дозировке 1,71 мг/кг при интрагастральном введении в качестве монотерапии позволяют в разной степени компенсировать признаки КИНК, что выражается в стимуляции коллатерального кровообращения и развития неоваскулогенеза в ишемизированных тканях, что было продемонстрировано на созданной модели, имитирующей течение КИНК у лабораторных крыс с применением флоуметрии и гистологического исследования.

Впервые было изучено применение комбинации уденафила с симвастатином (в дозировке 0,86 мг/кг каждого препарата 1 раз в сутки в течение 14 дней) и уденафила с пентоксифиллином (в дозировке 0,86 и 30 мг/кг соответственно 1 раз в сутки в течение 14 дней). Впервые было проведено изучение влияния данных комбинаций на созданной модели, имитирующей течение КИНК у лабораторных крыс с применением флоуметрии и гистологического исследования.

Впервые было проведено изучение влияния метода введения моноклеарной фракции собственного костного мозга в пораженную

конечность при лечении КИНК в сочетании с консервативной терапией и без нее. В работе впервые показано, что комбинация уденафила с симвастатином (в дозировке 0,86 мг/кг каждого препарата 1 раз в сутки в течение 7 дней), уденафила с пентоксифиллином (в дозировке 0,86 и 30 мг/кг соответственно 1 раз в сутки в течение 7 дней) с дополнительной однократной инъекцией моноклеарной фракции собственного костного мозга в ишемизированную конечность позволяет компенсировать признаки КИНК.

Инъекция производилась по 50 мкл в 4 точки на 7-е сутки после начала эксперимента, и в ходе исследования были найдены оптимальные места введения препаратов костного мозга, позволяющие добиться наибольшей эффективности раскрытия коллатерального русла и ускорения процессов неоваскулогенеза. Они включали в себя следующие точки: паравазально в места отхождения латеральной артерии, огибающей бедренную кость и огибающей подвздошную кость поверхностной артерии; в место прикрепления гребенчатой и длинной приводящей мышц бедра (ориентиром является локализация отхождения мышечной ветви бедренной артерии); в область верхней трети икроножной мышцы ишемизированной конечности.

Результаты, полученные путем проведения лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) после окончания эксперимента, были также подтверждены с помощью морфологического исследования: зафиксировано отсутствие очагов некротических изменений и выявлено усиленное новообразование капилляров в мышцах ишемизированной голени.

По результатам проведенных экспериментальных исследований получено 5 патентов на изобретения: «Способ моделирования критической ишемии нижних конечностей у экспериментальных животных-крыс» (RU 2 734 158 C1), «Способ фармакологической коррекции экспериментальной критической ишемии скелетной мышцы симвастатином» (RU 2 726 076 C1), «Способ фармакологической коррекции экспериментальной критической ишемии скелетной мышцы комбинацией симвастатина и уденафила» (RU 2 727 891 C1), «Способ фармакологической коррекции экспериментальной критической ишемии скелетной мышцы комбинацией симвастатина и моноклеарной фракцией аутологичного костного мозга» (RU 2 735 838 C1), «Способ фармакологической коррекции экспериментальной критической ишемии скелетной мышцы комбинацией симвастатина, уденафила и моноклеарной фракцией аутологичного костного мозга» (RU2726077C1).

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Фейзиева Эльвина Эйнуллы оглы отличается грамотным планированием и высоким методическим уровнем выполнения. В ходе работы использовались современные методы исследования.

Сформулированные автором научные положения, выводы и рекомендации основываются на адекватном статистическом анализе

значительного количества полученных в клиническом исследовании данных и логически вытекают из результатов, полностью соответствуя цели и задачам исследования.

Все вышеизложенное даст основание считать научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Фейзиева Эльвина Эйнуллы оглы обоснованными и достоверными.

Значимость для науки и практики

Полученные результаты в ходе выполнения диссертационной работы имеют важное научно-практическое значение. Доказано применение модели хронической ишемии, позволяющей воспроизвести осложнения, возникающие при критической ишемии (гангрена конечности, ишемическая нейронатия периферических нервов и др.) у лабораторных животных.

Обоснован метод улучшения коллатерального кровотока и ускорения процессов неоваскулогенеза в ишемизированных тканях путем забора и дальнейшего введения мононуклеарной фракции собственного костного мозга в ишемизированную конечность, что позволяет рекомендовать ее применение у пациентов с КИНК.

В работе оправдана эффективность применения комбинации препаратов (уденафила и симвастатина в дозировке каждого препарата в объеме 0,86 мг/кг каждый; уденафила с пентоксифиллином в дозировке 0,86 мг/кг и 30 мг/кг соответственно) с дополнительной однократной инъекцией мононуклеарной фракции собственного костного мозга на 7-е сутки после начала явлений ишемии. Такая комбинация позволяет снизить частоту использования препаратов до 7 дней (1 раз в сутки) и уменьшить их дозировку, что снижает частоту возникновения побочных эффектов, а также достичь максимального ответа на проводимое лечение.

Полученные данные позволяют рекомендовать дальнейшее проведение клинических испытаний данных препаратов с их применением при КИНК.

Оценка содержания и оформления диссертации

Общая структура диссертации соответствуют ГОСТ. Объем работы составляет 122 страницы печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, трех глав, посвящённых результатам собственных работ, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 31 рисунками, содержит 20 таблиц. Список литературы включает 141 источников (48 отечественных и 93 зарубежных).

В целом все разделы диссертации являются весьма содержательными, последовательно раскрывают научные идеи автора, стиль изложения свидетельствует о научной зрелости диссертанта.

Введение обосновывает актуальность темы, содержит формулировки цели, задач исследования и основных научных положений, описание научной новизны, теоретической и практической значимости.

Обзор литературы представляет собой подробный систематизированный анализ актуальных источников и дает возможность получить полное представление о современном состоянии научного знания по изучаемой проблематике.

Описание материалов и методов исследования, представленное в соответствующей главе, является весьма скрупулезным, свидетельствует о полноте владения автором навыками планирования исследования, получения материала и реализации заявленных методов и статистического анализа полученных данных. Материалы и методы соответствуют поставленной цели и способствуют успешному решению сформулированных в ее рамках задач.

Результаты исследования, посвященные клиническим возможностям консервативных методов лечения пациентов с ХИНК, позволяют получить убедительные данные об эффективности тех или иных комбинаций препаратов или их применения в качестве монотерапии. Полученные в ходе проведенных экспериментов данные позволяют рекомендовать дальнейшее изучение применения комбинаций препаратов в клинической практике, что может позволить улучшить исходы проведенной консервативной терапии и возможное применение данных препаратов в сочетании с хирургическими вмешательствами.

Выводы соответствуют задачам, обоснованы и опираются на данные исследования.

Практические рекомендации соответствуют результатам, аргументированы и четко сформулированы.

Публикации основных результатов диссертации в научных изданиях

Основные положения диссертационного исследования изложены в 7 работах, опубликованных в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК, а также получено 5 патентов на изобретения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе не имеется.

Заключение

Диссертация Фейзиева Эльвина Эйнуллы оглы «Оптимизация лечения критической ишемии нижних конечностей при плохом дистальном сосудистом русле» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача, имеющая важное значение в области сердечно-сосудистой хирургии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Фейзиев Эльвин Эйнулла оглы, достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, протокол № 6 от «07» июня 2024 г.

Начальник отделения сосудистой хирургии
Главного военного клинического
госпиталя имени академика Н.Н.Бурденко
кандидат медицинских наук

К.С. Замский

«08» 06 2024 г.

Главный хирург ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко»
Минобороны России, заместитель главного хирурга
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук

И.Е. Онницев

«08» 06 2024 г.

Подпись и контактные данные к.м.н. К.С. Замского, д.м.н. И.Е. Онницева
«УДОСТОВЕРЯЮ»



Начальник отдела кадров
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко»
Минобороны России

Ф.Я. Гольдшмидт

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России): 105094, г. Москва, Госпитальная площадь, д. 3.
Тел.: 8 (499) 263-55-55 (доб. 52-60).
Адрес электронной почты: gvkg@mil.ru.