

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Червякова Юрия Валентиновича  
на диссертацию Фейзиева Эльвина Эйнулла оглы на тему  
«Оптимизация лечения критической ишемии нижних конечностей при  
плохом дистальном сосудистом русле», представленную к защите на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.15 - сердечно-сосудистая хирургия.

### Актуальность избранной темы

Социальная значимость сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) не подлежит сомнению. Большая распространенность ХИНК, неудовлетворенность результатами ее лечения и высокая летальность, особенно в группе пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК), обуславливают необходимость приоритетного решения данной задачи.

Лечение КИНК, бесспорно, является прерогативой эндоваскулярной и реконструктивной хирургии. Несмотря на «бурное» развитие эндоваскулярных технологий в Российской Федерации за последние 10 лет, тенденции к снижению количества «высоких» ампутаций, связанных с периферическим атеросклерозом, в нашей стране не отмечено. Их количество остается высоким, достигая 26 тысяч ежегодно. Но не менее 15-20% пациентов с периферическим атеросклерозом относятся к группе «нереконструктабельных». Не является секретом тот факт, что даже после успешно выполненной реконструкции, трофические изменения в дистальных отделах конечностей не всегда заживают и полностью эпителизируют. Актуальным является вопрос об улучшении и развитии микроциркуляции в дистальном артериальном русле, как в плане скорейшего заживления язв и некрозов, так и для более длительного

функционирования зоны артериального вмешательства.

Для группы «нереконструктабельных» больных необходим дальнейший поиск методов консервативного лечения, в том числе с использованием медикаментозных препаратов из других фармакологических групп, изучение возможных их комбинаций. Перспективным направлением является применение одного из векторов терапевтического ангиогенеза – клеточной терапии. В научных работах конца 90х, начала 2000 годов было продемонстрировано, что методики на основе клеточной терапии для лечения ХИНК обладают достаточными возможностями для стимуляции образования новых кровеносных сосудов в ишемизированных тканях (Higashi Y. et al., Circulation., 2004).

Диссертационное исследование Фейзиева Эльвина Эйнулла оглы, как раз посвящено дальнейшему изучению возможностей медикаментозного лечения как изолированно, так и в сочетании с клеточной терапией для усиления ее положительного эффекта при КИНК.

**Оценка содержания диссертации.** Текст диссертации изложен на 122 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемых сокращений и указателя литературы, содержащего ссылки на отечественные – 48 и зарубежные – 93 литературные источники. В списке использованной литературы в ближайшем 5-летнем периоде имеется 39% публикаций, в периоде свыше 10 лет – 47% источников.

Текст проиллюстрирован 20 таблицами и 31 рисунками, включающими диаграммы, схемы, микрофотографии.

Во введении автор кратко обрисовывает состояние проблемы, аргументированно обосновывает актуальность работы, четко формулирует цель и 6 задач исследования, научную новизну, практическую значимость

и основные положения, выносимые на защиту.

**Целью исследования** явилось изучение эффективности уденафила в качестве монотерапии и в сочетании с пентоксифиллином и симвастатином в целях коррекции ХИНК без проведения и с проведением реваскуляризирующей остеотрепанации.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

1. Разработана экспериментальная модель, достоверно имитирующая клиническую картину критической ишемии, схожую с таковой у пациентов при ХИНК с различными осложнениями. Полученные при использовании этой модели результаты позволили воспроизвести симптомы КИНК, которые в последствии подлежали различным вариантам лечения.
2. Впервые было изучено применение комбинации уденафила с симвастатином и уденафила с пентоксифиллином на созданной экспериментальной модели, имитирующей течение КИНК у лабораторных крыс с применением флоуметрии и гистологического исследования.
3. Впервые было проведено изучение влияния метода введения моноклеарной фракции собственного костного мозга в пораженную конечность при лечении КИНК, что позволило значимо компенсировать ее симптомы.

В связи с вышесказанным, практическая значимость работы представляется так же высокой. Основные положения диссертации сформулированы четко, звучат убедительно, были представлены на научных конференциях разного уровня. Они отражены в 7 печатных работах, из них в 7 статьях в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 5 патентов на изобретение.

**В главе I** представлен обзор литературы на 13 страницах. Он

включает рассмотрение этиологии и патогенеза критической ишемии нижних конечностей, подходов к консервативному и хирургическому лечению атеросклеротического поражения артериального русла нижних конечностей, современные взгляды на применение клеточной терапии при ХИНК. Подробно разобраны группы медикаментов, используемые для лечения «нереконструктабельных» больных.

**Глава II** посвящена характеристике клинического и экспериментального материала, использованным в работе методами обследования. В клинической части работы представлен опыт лечения 80 «нереконструктабельных» больных с окклюзией артерий инфраингвинальной зоны и бедренно-подколенных шунтов при ХИНК III-IV стадий, которые проходили лечение в отделении сосудистой хирургии ОБУЗ КГКБ СМП г. Курска с 2002 по 2003 год. Все пациенты были мужского пола. Представлены критерии включения и исключения из исследования, рассмотрено распределение больных по уровню поражения сосудов, сопутствующей патологии.

Все пациенты были распределены на 4 группы:

- I. 20 пациентов с проведением консервативной терапии.
- II. 20 пациентов с проведением консервативной терапии и использованием реваскуляризирующей остеотрепанации большеберцовой кости (РОТ).
- III. 20 пациентов с проведением консервативной терапии в комбинации с симвастатином в дозировке 20 мг 1 раз в сутки.
- IV. 20 пациентов с проведением консервативной терапии в комбинации с симвастатином в дозировке 20 мг 1 раз в сутки и РОТ.

Через 2 месяца анализировали результаты различных схем лечения и проводили их сравнения.

Экспериментальная часть работы проводилась на 240 лабораторных животных (крысы Wistar, масса 220–250 г, возраст животных 4 месяца), у которых проводилось хирургическое моделирование критической ишемии нижних конечностей разработанным в клинике методом.

Оценка уровня микроциркуляции в мышечной ткани голени осуществлялась с применением лазерной доплеровской флоуметрии при помощи лазерного доплеровского флоуметра «Biopac-systems MP 100» и датчика «TSD-144». Изучение гистологических препаратов в динамике выполнялось с помощью лабораторного микроскопа Levenhuk D320L и цифровой окуляр-камеры Levenhuk C310 на увеличениях  $\times 100$ ,  $\times 200$  и  $\times 400$  крат с дальнейшим документированием снимков в программе Levenhuk Tour View. Измеряли параметры зоны некроза, средний диаметр мышечных волокон и плотность капиллярной сети.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы пакета прикладных программ «Microsoft Office» и «STATISTICA», версия 7.0. Анализировали показатели стандартной статистики. Для тестирования различий использовали U – критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при допустимом уровне  $p \leq 0,05$ .

Считаю представленный материал репрезентативным, сравниваемые группы достаточно однородными и вполне сопоставимыми по исходным параметрам.

В качестве замечания к работе считаю необходимым отметить следующее. У больных с IV степенью ХИНК по классификации Фонтейна-А.В.Покровского (1979 г.) имеется большое разнообразие трофических нарушений: от небольшого некроза на пальце стопы до ее гангрены, которая требует срочной ампутации. Многочисленными работами подтверждено большое влияние на прогноз лечения КИНК не только

степени ХИНК, но и размеров и глубины трофических изменений, распространенности гнойного процесса на конечности. Именно поэтому имеется необходимость в разделении разнородной группы пациентов с декомпенсированной ишемией нижней конечности для выбора оптимальной лечебной тактики и прогнозирования исходов. Для объективизации сравнения больных в группах целесообразно было использовать современную международную классификацию WiFi, которая создана Североамериканским обществом сосудистой хирургии в 2014 г. и рекомендована к использованию у пациентов с КИНК «Российскими национальными рекомендациями по лечению пациентов с ХИНК» от 2019г.

Для выполнения поставленных в работе задач использованы общеклинические и специальные методы обследования сосудистых больных и экспериментальных животных, которые дают объективную оценку состояния кровоснабжения нижних конечностей, как в начале исследования, так и в динамике. Они позволяют судить о достоверности полученных результатов.

**Глава III** посвящена непосредственным и ближайшим результатам лечения пациентов из 4х групп используемыми в научной работе методами. Автор произвел оценку изменений клинического статуса больных после лечения с использованием шкалы оценки результатов клинического статуса Рутерфорда. Во всех группах был выявлен результат, соответствующий значительному ухудшению клинической картины, однако соискатель обратил внимание на тот факт, что в первой он был равен 100%, а во второй – 90%, в третьей 95%, в четвертой - 85%. Во второй, третьей и четвертой группе у 2, 1 и 3 пациентов соответственно был достигнут результат минимального улучшения клинической картины после проведенного лечения.

Возникает вопрос и о краткосрочности исследования: наблюдение за больными после консервативной терапии заканчивается на рубеже 2х месяцев. Почему? Этот вопрос я задаю соискателю.

Наиболее интересным разделом работы, имеющим большую научную новизну, является экспериментальная часть исследования, где диссертант показывает разработанный способ моделирования критической ишемии нижних конечностей у экспериментальных животных и сравнивает его со стандартными методиками моделирования ХИНК.

Через 3-5 суток после хирургического моделирования ишемии в группе контроля острая ишемия переходила в хроническую и осложнения в виде трофических изменений развивались у 13,3% лабораторных крыс. В основной группе у всех животных выявлялись признаки язвенно-некротического поражения. Клинические данные подтверждают и показатели перфузии ишемизированной ткани, которые в группе контроля были достоверно выше. Таким образом, разработанная автором методика хирургического моделирования ишемии позволяет в 100% случаев создавать КИНК IV степени у экспериментальных животных.

Соискатель провел микроскопическое изучение гистологических срезов в сравниваемых группах животных. Полученные результаты демонстрируют важность участия артериального русла, венозных сосудов и иннервации в процессах формирования критической ишемии. Использование двух разных моделей ишемии позволило получить в первой группе небольшое количество осложнений, во втором - язвенно-некротические изменения в конечности во всех наблюдениях, что, по мнению автора, позволяет использовать разработанную модель ишемии при доклинических исследованиях различных комбинаций лекарственных препаратов, используемых для лечения КИНК.

В следующем разделе главы III диссертант проводит исследование

влияния препаратов уденафил, пентоксифиллин и симвастатин в различных дозировках и комбинациях на уровень микроциркуляции и ангиогенез у лабораторных крыс с клинкой ХИНК. В дальнейшем вводится группа животных с добавлением к медикаментозной терапии однократной инъекции моноклеарной фракции собственного костного мозга.

Уровень микроциркуляции в группах животных с коррекцией критической ишемии конечности уденафилом и пентоксифиллином, уденафилом и симвастатином с однократной инъекцией МНФ собственного костного мозга демонстрировал лучший результат лечения. Выраженность изменений ишемизированных тканей, которая подтверждалась гистологическим методом, была минимальной в группе применения уденафила и симвастатина в сочетании с терапией клетками костного мозга.

Общее заключение отражает основное содержание работы. Выводы отвечают на поставленные задачи. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты имеют важное научно-практическое значение.

**Соответствие содержания диссертации и автореферата основным положениям диссертации.** Диссертация написана в соответствии с требованиями Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа изложена на 122 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственного материала, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 93 иностранных и 48 отечественных источников. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 20 таблицами.

Автореферат написан на 24 страницах машинописного текста в ясной, краткой, легкодоступной форме, содержит наглядные иллюстрации,



отражает основное содержание диссертационного исследования. По его содержанию и оформлению принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Фейзиева Эльвина Эйнулла оглы «Оптимизация лечения критической ишемии нижних конечностей при плохом дистальном сосудистом русле» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача. Полученные экспериментальные данные позволяют увеличить спектр медикаментозных препаратов разных групп для лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической, практической значимости и достоверности результатов, а также обоснованности выводов и практических рекомендаций диссертационная работа Фейзиева Эльвина Эйнулла оглы соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018 №1168, с изм. от 26.05.2020 №751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Фейзиев Эльвин Эйнулла оглы, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15 — сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, профессор, кафедра хирургии Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет».

Червяков Юрий Валентинович

«22» мая 2024 г.

Степанов Червякова Ю. В.  
заверяю.

Подпись доктора медицинских наук, профессора заверяю:

Учленом секретариата совета,  
профессор Н. М. Мельникова



НВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль.

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Телефон: +7(485)230-5641, +7(485)272-9142; Email: rector@ysmu.ru.