

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Максима Николаевича Кудыкина на диссертационную работу Андрея Александровича Крылова «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 в объединенный диссертационный совет Д 999.052.02 при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского**

### **Актуальность диссертационного исследования**

Диссертационная работа Крылова Андрея Александровича посвящена изучению различных подходов к лечению пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза при фоновом сахарном диабете. Патология сердечно-сосудистой системы признана главной проблемой здравоохранения в современном мире, а двадцать первый век можно охарактеризовать, как век сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность диабета в мире составляет до 8%, при этом частота заболевания и факторов риска увеличивается прямо пропорционально возрасту, достигая 100% в возрастных группах старше 70 лет. Примерно у 10% больных сахарным диабетом пожилого возраста имеется гангрена или язва стопы. При синдроме диабетической стопы 55% язв у больных сахарным диабетом развиваются на фоне критической ишемии нижних конечностей. Социальная значимость заболеваний периферических артерий колоссальна: при неудовлетворительных результатах лечения зачастую исходом заболевания является ампутация ишемизированной конечности, что подразумевает инвалидизацию больных трудоспособного возраста и их тяжелую реабилитацию. Без адекватного лечения 75% пациентов, страдающих заболеваниями периферических артерий атеросклеротического генеза, переходят в стадию критической ишемии, которая является показанием для выполнения оперативного вмешательства. Учитывая характер поражения сосудистого русла атеросклеротическим процессом,

только половине пациентов с верифицированным диагнозом проводится своевременная реваскуляризация конечности, 25% получают консервативное лечение, остальным выполняют первичную ампутацию. В настоящее время, методов консервативной терапии недостаточно для сдерживания прогрессивного снижения перфузии тканей, приводящих в конечном итоге к декомпенсации кровообращения и ампутации конечности. После перенесенной ампутации значительно снижается качество жизни пациентов и остается неутешительным прогноз отдаленной выживаемости.

На данный момент пациенты с критической ишемией в сочетании с сахарным диабетом являются наиболее тяжелой группой для лечения в связи с наличием мультисегментарного поражения сосудистого русла, в том числе дистальных отделов и тяжелой коморбидной патологии. В настоящее время активно внедряются методы использования индукции ангиогенеза в лечении данной группы больных. Наиболее изученным методом терапевтического ангиогенеза у пациентов с критической ишемией является генная индукция. Использование плазмидных векторов, несущих генетически измененные факторы роста показывает удовлетворительные результаты лечения. По данным многих клинических исследований препараты pVEGF-165 лидируют по безопасности и обладают эффективным преимуществом по сравнению другими ангиогенными факторами. Пилотные исследования по применению генных технологий в лечении пациентов с критической ишемией на фоне нарушения углеводного обмена дают положительные результаты.

Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования является актуальной проблемой в сосудистой хирургии, связанной с данной коморбидной патологией. В этой связи логично определена цель исследования, заключающаяся в улучшении результатов лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза при фоновом сахарном диабете.

В ходе выполнения диссертационного исследования все поставленные диссертантом для достижения цели задачи были успешно решены.

Научная новизна диссертационной работы заключается в проведение экспериментального исследования по оценке влияния генной индукции ангиогенеза на процесс репарации кожной раны у лабораторных животных (крыс), а так же внедрения терапевтического ангиогенеза в состав комплексного и комбинированного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза и сахарным диабетом, с последующей оценкой всех подходов к ведению пациента и формированием оптимальной тактики лечения.

Диссертационная работа Крылова А.А. 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.

В главе «Введение», на основании изложения актуальности проблемы, автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна и практическое значение работы.

В главе «Обзор литературы» дана полная, четко изложенная информация о современном состоянии проблемы и нерешенных задачах в лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете. Приводятся все современные возможности и подходы ведения пациентов, роли и месте терапевтического ангиогенеза при данной нозологии. Проанализировано большое количество источников литературы, в том числе иностранных. Дается описание возможностей коррекции и улучшения отдаленных результатов лечения.

Вторая глава диссертационной работы посвящена описанию материалов и методов проведенного исследования. Исследование включало экспериментальную и клиническую части. Экспериментальная часть выполнялась на белых крысах линии Wistar (n – 24), разделенных на 3 группы. Животным с моделированным аллоксановым СД на 21 сутки после

развития гипергликемии наносилась хирургическая рана кожи размером 8×8 мм в межлопаточной области. Крысам экспериментальных групп в края раны вводился раствор плазмиды pCMV-VEGF165 в 200 мкл воды для инъекций в дозировке 60 мкг (2 группа, n=8) или 200 мкг (3 группа, n=8). Животным контрольной группы (1 группа, n=8) вводили 200мкл воды для инъекций. После выведения животных из эксперимента (10 суток) производили планиметрию раны, гистологическую оценку фрагментов гранулирующей раны, морфометрическую оценку сосудистого русла, количество αГМА-положительных сосудов и нейрофиламент-положительных структур в поле зрения.

В клиническую часть исследования были включены данные 140 пациентов с КИНК и СД. Пациентам контрольных групп проводили реваскуляризирующую операцию (I группа, n=45) или курс стандартной консервативной терапии (II группа, n=40) по причине невозможности оперативного лечения. В исследуемых группах в дополнении к проведенной реваскуляризации (III группа, n=30) или консервативной терапии (IV группа, n=25) проводилась генная стимуляция ангиогенеза препаратом pVEGF-165. Активный период наблюдения за пациентами составил 1 год, за время которого оценивались результаты сохранности конечности, летальных осложнений, компенсации кровообращения и инструментальные показатели перфузии конечности.

Третья глава диссертационного исследования посвящена изложению результатов исследования. За 10 суток наблюдения за животными полная эпителизация кожного дефекта в большинстве случаев произошла в группе с большей дозировкой ангиогенного индуктора. При оценке планиметрии, также показана лучшая скорость репаративных процессов при ангиогенной стимуляции. Основываясь на данных гистологического, иммуногистохимического анализа, а так же морфометрической оценке, лучший рост эпителия, «зрелость» грануляционной ткани, большее количество и более плотное расположение сосудов различного калибра с

отхождением многочисленных ветвей во 2 и 3 группах получены при генной индукции ангиогенеза.

В клиническом исследовании через 1 год наблюдения наилучший процент сохранности конечности и наименьшее число летальных исходов было получено для группы с послеоперационной генной стимуляцией. При сравнении консервативных групп, лучшие показатели также были выявлены у группы с индукцией ангиогенеза. Проходимость зоны реконструкции через 6 мес в оперированных группах была сопоставима, при этом в группе с генной индукцией при окклюзии зоны реконструкции было получено достоверно меньшее число ампутаций. При оценке показателя дистанции безболевого ходьбы прирост наблюдался во всех группах (пациенты с ампутацией исключались из подсчета), однако при дополнительной генной стимуляции прирост ДБХ был более выражен в отдаленном периоде после 3 мес наблюдения. Так же при сравнении терапевтических групп (II и IV) установлены лучшие показатели перфузии через 6 мес по инструментальным данным при дополнительной генной индукции (транскутантное напряжение кислорода, линейная скорость кровотока, Мичиганский опросник для скрининга нейропатии, шкала неврологических симптомов NSS), однако изменение величины лодыжечно-плечевого индекса было сопоставимо для всех групп. Таблицы и рисунки дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются хорошей наглядной иллюстрацией к изложенной информации. Заключение работы представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации.

Выводы отражают основные результаты выполненного исследования.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику и лечебный процесс отделений сосудистой хирургии ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер» и ГБУЗ МО «Коломенская ЦРБ», отделений гнойной хирургии ГБУ РО «Областная клиническая больница» и ГБУ РО «Больница скорой медицинской помощи», а так же в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой рентгенэндоваскулярной, оперативной

хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Результаты диссертационной работы Крылова А.А. опубликованы в 28 научных статьях, из которых 5 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные результаты диссертационного исследования были доложены на научно-практических конференциях посвященным вопросам ангиологии и сосудистой хирургии.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

**Принципиальных замечаний диссертационная работа не содержит.**

В качестве дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Наличие фонового сахарного диабета изменяет восприятие болевых ощущений у больных с ишемией конечности, что приводит, в частности, к не вполне адекватному восприятию болевого синдрома и затрудняет оценку дистанции безболевой ходьбы. В работе, при оценке эффективности проведенного лечения используется именно критерий изменения дистанции безболевой ходьбы. Требуется уточнение, каким образом наличие фонового сахарного диабета влияло на этот показатель?

2. Во всех ли наблюдаемых случаях измерение парциального напряжения кислорода адекватно отражало клиническое течение заболевания? Этот вопрос связан с хорошо известным фактом изменения метаболизма тканей при сахарном диабете и развитием микроциркуляторных нарушений приводящих к искажению показателей. Глубокое и всестороннее изучение этих аспектов позволит лучше понимать патофизиологию процессов происходящих в конечности при сочетанной патологии.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Андрея Александровича Крылова на тему «Современные подходы к лечению пациентов с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза при фоновом сахарном

диабете», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия, выполнена на высоком профессиональном уровне. По актуальности избранной темы, новизне полученных результатов, методическому обеспечению, обоснованности выводов, их практическому и теоретическому значению диссертация соответствует всем 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 Крылов Андрей Александрович достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

Исполнительный директор Общественной организации «Ассоциация ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области»  
доктор медицинских наук

  
М.Н. Кудыкин

603155, г. Нижний Новгород, ул. Геологов, д.1  
8 (831) 258-55-20, 8 902-304-75-75 моб.  
flebo@narod.ru

Подпись д.м.н. М.Н. Кудыкина заверяю:

Ответственный секретарь Общественной организации  
«Ассоциация ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов  
Нижегородской области»  
кандидат медицинских наук доцент

  
С.В. Немирова

