

ОТЗЫВ

официального оппонента доцента Староверова Ильи Николаевича на диссертационную работу Гордова Максима Юрьевича на тему: «Новые подходы к стимуляции неоваскулогенеза при лечении экспериментальной критической ишемии конечностей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность темы

Диссертационная работа М.Ю. Гордова посвящена изучению одному из важных направлений в лечении патологии артериального русла нижних конечностей – коррекции критической ишемии на почве облитерирующего атеросклероза при невозможности выполнения реваскуляризирующей операции.

Критическая ишемия нижних конечностей в большинстве случаев обусловлена тяжелым и диффузным поражением периферических артерий конечности, часто сочетающимся с выраженным дефицитом кровотока на уровне микроциркуляторного русла. В условиях поражения дистального сегмента конечности и микроангиопатии, а так же при неэффективности ранее проведенной реваскуляризации, медикаментозное лечение остается единственным доступным вариантом лечения до ампутации. У пациентов с декомпенсированной ишемией при отсутствии условий для «прямой» реваскуляризации, стандартная консервативная терапия малоэффективна. В ближайшие сроки от начала лечения, положительный результат отмечается лишь у половины пациентов, а 1/3 пациентов являются кандидатами на ампутацию.

Смертность остается главной проблемой в этой популяции пациентов, 30-40% из них живут менее 5 лет, а при критической ишемии, сочетающейся с язвами или гангреной, процент летальности еще выше. Прогноз после

ампутации так же не утешителен: ранняя послеоперационная летальность составляет около 5-10% после ампутации на уровне голени, и 15-20% после ампутации на уровне бедра. Из пациентов перенесших операцию, около 30% умирают в ближайшие 2 года. Повторная ампутация требуется у 1/3 больных. При том, что полная реабилитация может быть достигнута менее чем у половины из них.

В настоящее время продолжается поиск альтернативных путей реваскуляризации ишемизированных тканей. Одним из путей стимуляции неоваскулогенеза может быть применение клеточных и генных технологий. Терапевтический эффект неоваскулогенеза представляется важной стратегией спасения тканей при критической ишемии нижних конечностей. Быстрая реваскуляризация в поврежденных и в регенерирующих органах чрезвычайно важна для восстановления функций. Проведенные исследования показали, что клетки костного мозга участвуют в неоваскулогенезе при заживлении ран и ишемии нижних конечностей. Однако представленные литературные данные являются мало изученными и требуют дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Автором разработана и обоснована экспериментальная модель создания критической ишемии конечности, позволяющей воспроизвести у лабораторного животного схожую клиническую картину ишемии конечности как у пациентов, страдающих хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Разработана методика получения и введения моноклеарной фракции аутологичного костного мозга в ишемизированную конечность, позволяющая улучшать коллатеральное кровообращение и активизировать процессы неоваскулогенеза в ишемизированных тканях.

Представленная диссертационная работа имеет высокую научную и практическую ценность, поскольку вносит неоспоримый вклад в решение

одной из сложных задач современной сердечно-сосудистой хирургии. Экспериментальный характер работы придает ей особую важность.

Научная новизна и практическая ценность работы

Автором впервые разработана экспериментальная методика забора клеток костного мозга у лабораторных животных для лечения экспериментальной критической ишемии конечности. Обоснована методика получения и введения моноклеарной фракции аутологичного костного мозга в ишемизированную конечность, позволяющая улучшать коллатеральное кровообращение и активизировать процессы неоваскулогенеза в ишемизированных тканях. Доказаны ангиопротективные свойства препарата «Миелопид» при лечении экспериментальной критической ишемии конечности, которые выражаются в позитивном влиянием на микроциркуляцию и регенераторный процесс в ишемизированных тканях. Доказано благоприятное влияние комбинированного применения моноклеарной фракции аутологичного костного мозга и препарата «Миелопид» на процессы микроциркуляции и неоваскулогенеза при лечении экспериментальной критической ишемии.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры общей хирургии, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, кафедры хирургических болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Полученные результаты исследования внедрены в работу НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах из перечня ВАК, 2 патента на изобретение, в которых полностью отражены основные результаты работы.

Содержание работы и достоверность исследования

Текст диссертации изложен на 144 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 (107) и зарубежные (95) литературные источники. Текст проиллюстрирован 23 таблицами и 33 рисунками, включающими диаграммы, схемы, микрофотографии, что облегчает восприятие работы. При этом необходимо отметить, что только 18% источников литературы входят в 5-летний промежуток давности.

Во введении представлена актуальность темы, сформулирована цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость работы, а также определены положения, выносимые на защиту. Задачи работы сформулированы корректно, отражают основные этапы реализации исследования.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме. На основании современных научных данных автор показал проблему лечения критической ишемии нижних конечностей у неоперабельных больных. Подробно рассматриваются все аспекты стимуляции неоваскулогенеза при ишемии конечностей, их развитие на протяжении последних десятилетий. Нерешенные вопросы клеточной терапии и паллиативного хирургического лечения ишемии нижних конечностей ставит перед собой новые задачи и приводит к дальнейшему изучению этой научной проблемы. При этом подробное описание патофизиологических механизмов нарушения микроциркуляции при критической ишемии конечностей представляется лишним, не раскрывающим необходимость изучения поставленных вопросов или противоречивость имеющихся данных. Приводится материал из курса

патологической физиологии по программам специалитета медицинских ВУЗов.

Тогда как представленное резюме по этой главе выглядит логичным обоснованием выполненной работы.

Во второй главе, описывая материалы и методы исследования, диссертант показал себя опытным клиницистом и зрелым исследователем, способным к грамотному подбору клинического и экспериментального материала и выбору адекватных методов исследования для решения поставленных задач.

В работе Гордова М.Ю. проанализирован достаточный клинический материал. Подробно описана клиническая характеристика больных, начиная с жалоб, сопутствующих заболеваний и т.д. В исследование вошли 40 пациентов, пролеченных в условиях отделения сосудистой хирургии с 2014 по 2015 г. При этом автор объединил больных с острыми артериальными тромбозами периферических артерий, тромбозами бедренно-подколенных шунтов, с больными с хронической критической ишемией. Это патогенетически необоснованно, так как механизмы развития ишемии совершенно разные, равно как и механизмы ответа организма на данные изменения. Тем более непонятно, почему один из критериев включения говорил о пациентах с ОИМ и ОНМК? Ведь их в исследовании не было.

Для исследования автором выбрана самая тяжелая когорта пациентов с заболеваниями периферических артерий. Большинство больных (около 80-85%) в обеих группах относилось к группе пожилого и старческого возраста. У всех пациентов выявлена различная сопутствующая соматическая патология: артериальная гипертензия (90%), ишемическая болезнь сердца (100%), хронические неспецифические заболевания легких (30%), сахарный диабет (25%), церебральный атеросклероз (50%). Все пациенты являлись неоперабельными в виду дистального поражения артериального русла и

невозможности выполнения реконструктивной операции. Из них 20 (50%) составили первую группу, которым проведено традиционное консервативное лечение, и 20 (50%) – вторую, которым на фоне консервативного лечения проведена операция реваскуляризирующая остеотрепанация бедренной и берцовых костей пораженной конечности. Автор определил отличительные особенности динамики клинического статуса пациентов, перенесших различные варианты лечения.

Подробно описано экспериментальное исследование – определение уровня перфузии тканей, площади некроза мышечных волокон, уровня артерио-веноулярного шунтирования, плотности капиллярной сети при использовании различных методов лечения экспериментальной критической ишемии конечностей. Всего было использовано 130 белых крыс линии «Wistar», разделенных на пять групп. В первую, интактную, группу вошло 10 животных, у которых оценены показатели микроциркуляции и морфологии мягких тканей, принятых за предполагаемую норму. В контрольной группе проводилось моделирование критической ишемии по разработанной автором методики без последующего лечения. В опытных группах выполнялось моделирование критической ишемии с последующим лечением в 1-й группе мононуклеарной фракцией аутологичного костного мозга, во 2-й – иммуностимулирующим препаратом «Миелопид», в 3-й – комбинированным применением мононуклеарной фракцией аутологичного костного мозга и препарата «Миелопид». Автором разработан способ выделения и введение мононуклеарной фракцией аутологичного костного мозга, заключающийся в имплантации мононуклеарной фракцией аутологичного костного мозга из двух точек: 1) непосредственно под паховую связку в зону анатомического расположения коллатералей подвздошной артерии и ее ветвей; 2) интрамускулярно в икроножную мышцу переднелатеральной поверхности средней трети голени. Измерение уровня перфузии осуществляли методом лазерной доплеровской флоуметрии на 10-е, 21-е и 28-е сутки эксперимента.

После измерения уровня перфузии мышечной ткани исследуемую мышцу забирали на биопсию для морфологического и морфометрического исследования. На микрофотографиях проводили измерение среднего диаметра артериол, капилляров, венул и мышечных волокон, зоны некроза и плотности капиллярной сети. Это является большим достоинством работы.

В третьей главе автор приводит результаты клинического и экспериментального исследования. Диссертант анализирует не только отдельные инструментальные и лабораторные методы исследования, но и комплексно оценивает полученные данные. Проведенный автором анализ результатов лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей показал неэффективность консервативной терапии и непрямой реваскуляризации при невозможности выполнения реконструктивной операции. Автор отмечает, что с течением времени у данной группы «неоперабельных» больных снижались показатели макрогемодинамики и микроциркуляции в пораженной конечности, нарастали симптомы ишемии и, вследствие чего, им выполняли первичные ампутации. В связи с этим диссертант делает вывод, что традиционная консервативная терапия критической ишемии нижних конечностей в сочетании с реваскуляризирующей остеотрепанацией позволяет сохранить пораженную конечность у 5% больных. Автор подчеркивает, что поиск новых решений для лечения критической ишемии конечностей, позволяющих уменьшить риск потери конечности и улучшить качество жизни пациентов является актуальным.

Подробным образом изложена динамика электрофизиологических и морфологических изменений в ишемизированных мышцах на 10, 21 и 28 сутки эксперимента с иллюстрациями гистологических препаратов. Обобщая итоги экспериментального исследования, автор делает вывод, что разработанная оригинальная модель создания критической ишемии конечностей в эксперименте позволяет получить схожую патогномичную

картину ишемии конечности, соответствующую III–IV стадии ишемии по классификации Покровского-Фонтейна у пациентов, страдающих хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Диссертантом подтверждено положительное влияние мононуклеарной фракцией аутологичного костного мозга, препарата «Миелопид», а также их комбинированного применения, на процессы микроциркуляции и неоваскулогенеза при лечении экспериментальной критической ишемии конечностей. Под действием мононуклеарной фракцией аутологичного костного мозга по разработанному способу увеличивались уровень перфузии тканей (на 96,5%) и плотность капиллярной сети (на 20,2%), снижались индекс артерио-веноулярного шунтирования (на 19,9%) и площадь некроза мышечных волокон (на 16,3%) в сравнении с контрольной группой. При лечении препаратом «Миелопид» возрастали перфузия тканей (на 50,3%) и плотность капилляров (на 46,4%), а зона некроза и артерио-веноулярное шунтирование уменьшались (на 14,3% и 12,1% соответственно) при сравнении с контролем. Комбинированное применение мононуклеарной фракцией аутологичного костного мозга и препарата «Миелопид» также вызывало увеличение уровня перфузии (на 112,9%) и плотности капиллярной сети (на 30,7%), снижение площади некроза мышечных волокон (на 16,1%) и артерио-веноулярного шунтирования (на 29,1%) в сравнении с контрольной группой исследования.

Автором доказано, что неоваскулогенез в ишемизированных мышцах наблюдался уже на 10-е сутки эксперимента в 3-ей опытной группе (мононуклеарная фракция аутологичного костного мозга + «Миелопид») и к 21-м в 1-ой (мононуклеарной фракцией аутологичного костного мозга). Новообразованные сосуды были представлены капиллярами, находящимися в толще миобластов. Во 2-й опытной группе («Миелопид») рост новообразованных сосудов происходил с 21-х суток и завершался к 28-м. В контрольной группе животных неоваскулогенез не был установлен:

гистологическая картина была представлена разрастанием грануляционной ткани и единичными скоплениями миобластов.

В заключении диссертации полноценно обобщены результаты работы, а также обоснованы механизмы действия разработанного способа лечения экспериментальной критической ишемии конечностей. Однако, анализ представленных данных в заключении целесообразней было переместить в рабочие главы. Тогда заключение выглядело бы более компактным и конкретным. И тем более, не следовало в заключении делать акцент на обзоре литературы, для которого выделена отдельная глава. Но при всей перегруженности заключение выглядит логичным подтверждением выдвигаемых авторами гипотез.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов проведенного исследования, объективны и последовательны, соответствуют поставленным целям и задачам.

Автореферат изложен в научном, доступном для понимания стиле, содержит хороший иллюстрированный материал. Содержание автореферата и научных трудов, опубликованных по теме диссертации, полностью отражает основные аспекты представленного исследования. Работа выполнена на достаточном количестве первичного материала, методические подходы адекватны поставленной цели и задачам.

Диссертация написана понятным языком и оформлена надлежащим образом, не смотря на то, что есть стилистические и орфографические погрешности.

Принципиальных замечаний к работе Гордова М.Ю. нет.

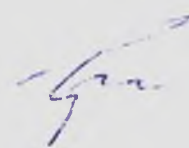
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кандидатская диссертация Гордова Максима Юрьевича на тему: «Новые подходы к стимуляции неоваскулогенеза при лечении

экспериментальной критической ишемии конечностей» является законченной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение задач, имеющих важное значение для лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Представленная работа по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости является самостоятельной научно-квалифицированной работой, содержащей решение задач экспериментальной и практической сердечно-сосудистой хирургии при лечении критической ишемии конечностей, и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями от 21.04.2016 г., № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Гордов Максим Юрьевич, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

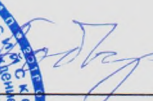
Официальный оппонент:
заведующий кафедрой хирургии
института последипломного образования
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент,
«___» июля 2017 г.



И.Н. Староверов

150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д.7
Телефон: 8(4852)58-91-56\$ Эл. адрес: istaroverov@mail.ru

Подпись доцента Староверова И.Н. заверяю

нач. Укр. ГИМУ 

25. VII 2017 г.

