

«УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО Начальника ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

Минобороны России, доктор медицинских наук,

В.А. Чернецов



2017 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения – федерального государственного казенного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации на диссертацию Гордова Максима Юрьевича на тему: «Новые подходы к стимуляции неоваскулогенеза при лечении экспериментальной критической ишемии конечностей», представленную к защите в объединенном диссертационном совете Д 999.052.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт имени М.Ф. Владимирского» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность диссертации

Диссертационная работа М.Ю. Гордова посвящена изучению такой серьезной проблемы, как лечение больных с критической ишемией нижних конечностей, причиной которой явились облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Критическая ишемия нижних конечностей встречается у 500-1000 человек на 1 млн. жителей в год. В России ежегодно от 50 до 70 тысяч ампутированных больных становятся инвалидами, что

представляет собой не только медицинскую, но и социальную. Наиболее частой причиной развития критической ишемии являются распространенные окклюзионно-стенотические поражения бедренно-подколенно-берцового сегмента артериального русла нижних конечностей. При поражении артерий голени и стопы и неудовлетворительном состоянии дистального русла большинство хирургов предпочитают отказываться от реконструктивных операций и проводят консервативную терапию без или в сочетании с реваскуляризирующей остеотрепанацией. Отсутствие возможности выполнения реконструктивной операции диктует необходимость разработки, внедрения и тщательного анализа новых путей паллиативной реваскуляризации.

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 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.

Таким образом, представленная диссертационная работа имеет высокую ценность, поскольку вносит неоспоримый вклад в решение одного из сложных вопросов сердечно-сосудистой хирургии.

Научная новизна и практическая ценность работы

Научная новизна исследования заключается в том, что диссертант впервые в экспериментальной части исследования разработал 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 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 влиянии 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

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 202 отечественных и зарубежных источников.

Во введении представлена актуальность темы, сформулирована цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость работы, а также определены положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме. На основании современных научных данных автор показал проблему лечения критической ишемии нижних конечностей. Подробно рассматриваются все аспекты стимуляции неоваскулогенеза при ишемии конечностей, их развитие на протяжении последних десятилетий. В главе рассмотрен источник, из них зарубежный. Нерешенные вопросы клеточной терапии и паллиативного хирургического лечения ишемии нижних конечностей ставит перед собой новые задачи и приводит к дальнейшему изучению этой научной проблемы.

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., с острыми артериальными тромбозами периферических артерий, тромбозами бедренно-подколенных шунтов, а также с критической ишемией III-IV стадии на почве облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Все пациенты были мужского пола. 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 (МНФ), во 2-й – иммуностимулирующим препаратом «Миелопид», в 3-й – комбинированным применением МНФ и препарата «Миелопид». Автором разработан способ выделения и введение МНФ, заключающийся в имплантации МНФ из двух точек: 1) непосредственно под паховую связку в зону анатомического расположения коллатералей подвздошной артерии и ее ветвей; 2) интрамулярно 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.

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 не прямой реваскуляризации (РОТ) 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 при наличии проходимых берцовых артерий. 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 следующие выводы. Разработанная оригинальная модель создания критической ишемии конечностей в эксперименте путем иссечения магистрального сосуда, включающего бедренную артерию, подколенную артерию и артерию сафена,

позволяет получить схожую патогномоничную 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 МНФ, препарата «Миелопид», а также их комбинированного применения, на процессы микроциркуляции и неоваскулогенеза при лечении экспериментальной критической ишемии конечностей. Под действием МНФ 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 МНФ 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 (МНФ + «Миелопид») и к 21-м в 1-ой (МНФ). 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 кратко и, в то же время, полноценно обобщены результаты работы, а также обоснованы механизмы действия

разработанного способа лечения экспериментальной критической ишемии конечностей.

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.

Принципиальных замечаний к работе Гордова М.Ю. нет.

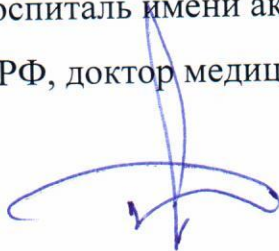
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

Таким образом, представленная работа по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости является самостоятельной научно-квалифицированной работой, содержащей решение задач экспериментальной и практической ангиохирургии 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.

Диссертация, автореферат Гордова Максима Юрьевича и отзыв ведущей организации обсуждены и одобрены на заседании ученого совета федерального государственного казенного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации «12» июня 2017г., протокол № 9.

Руководитель Центра сердечно-сосудистой хирургии ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»
Министерства обороны РФ, доктор медицинских наук, Д.Л. Кранин



« » _____ 2017г.

Адрес: Россия, 105229, г. Москва, Госпитальная площадь, д. 3

Телефон: 8 (499) 263-08-37

Эл. адрес: <http://www.gvkg.ru/>

Подпись доктора медицинских наук Д.Л. Кранина

«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров
ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

Минобороны России



Ф.Я. Гольдшмидт