

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Червякова Юрия Валентиновича
на диссертационную работу Козловского Бориса Васильевича на тему
«Лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей в стадии
трофических нарушений с поражением дистального артериального русла»
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.15 - сердечно-сосудистая хирургия

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), социальная значимость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) бесспорна. По данным ВОЗ, ССЗ являются основной причиной смерти во всем мире (31% от общей смерти населения). Большая распространенность патологии с явной тенденцией к увеличению числа больных, значительный процент пациентов пожилого и старческого возраста, повсеместная неудовлетворенность результатами лечения и высокий уровень летальности среди пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) ставят необходимость решения данной задачи в ряд важных медицинских и социальных проблем.

Лечение критической ишемии нижних конечностей, особенно IV степени по Фонтейну-А.В.Покровскому, 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. 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 решения этой задачи перспективными представляются возможности терапевтического ангиогенеза. Артериогенез и ангиогенез считаются естественным ответом организма на возникающую хроническую ишемию. Данные процессы возможно стимулировать, используя клеточную и генную терапию. 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).

Первое многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по использованию клеточной терапии в лечении пациентов с КИНК показало следующие данные: в течение 3 мес. в группе больных с клеточной терапией отмечено умеренное улучшение, что проявлялось в виде уменьшения болей в конечности в покое и заживления язвы. Но не было различий в выживаемости без ампутации и достоверном увеличении ЛПИ между сравниваемыми группами больных (Walter D.H. et al., *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2011). Два последующих многоцентровых РКИ от 2015г (Teraa M. et al.) и 2018г (Lindeman J.H.N. et al.) и метаанализ, выполненный W.S.M. Peeters et al. (2015), не показали достоверных различий не по заживлению трофических язв, не по сохранности конечности по сравнению с группами плацебо.

Однако метаанализы, проведенные В. Xie et al. (2018) и W. Gao et al. (2019) имеют противоположные выводы: терапия стволовыми клетками увеличивает вероятную частоту заживления язвы на 73% ($p < 0,001$) и уменьшает риск ампутации на 41% ($p < 0,001$).

Поэтому вопросы эффективности применения клеточной терапии для лечения больных с КИНК в настоящее время до сих пор не определены и требуют дальнейшего изучения.

Диссертационное исследование Козловского Б.В., как раз посвящено изучению возможностей терапевтического ангиогенеза в виде клеточной терапии в усилении положительного эффекта, как при стандартном консервативном лечении, так и при выполнении реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей при IV степени ХИНК.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа изложена на 142 страницах компьютерного текста, построена по традиционному плану. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и списка сокращений. Представленный материал иллюстрирован 39 рисунками, 17 таблицами и двумя выписками из историй болезни, отражающими собственные клинические наблюдения.

Библиография включает 224 источника, из них 83 отечественных и 141 зарубежных. Во введении автор кратко обрисовывает состояние проблемы, аргументированно обосновывает актуальность работы, четко формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, практическую значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Целью исследования является улучшение результатов лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей с поражением дистального артериального русла в стадии трофических нарушений. Содержание и оформление 5 задач исследования полностью соответствует объему и структуре работы.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Она заключается в следующем: - для оценки состояния периферического кровообращения и выбора тактики лечения, автором впервые применён гибридный метод диагностики – трёхфазная сцинтиграфия, дополненная однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ-АГ). Этот же метод использован для оценки динамики микроциркуляции на фоне различных методов лечения окклюзирующего процесса в дистальном артериальном русле;

- впервые изучена эффективность применения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов в лечении пациентов с КИНК; для эффективного введения бесплазменного лизата применена разметка зон ишемии с помощью трёхфазной сцинтиграфии.

Это первая научная работа теме использования гибридного метода диагностики – трёхфазной сцинтиграфии, дополненной однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещённой с рентгеновской компьютерной ангиографией, которая безусловно имеет большую перспективу.

В связи с вышесказанным, практическая значимость работы представляется так же высокой. Основные положения диссертации сформулированы четко, звучат убедительно, были неоднократно представлены на научных конференциях разного уровня. Они отражены в 25 печатных работах, из них в 4 статьях в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК МО и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, одного патента на изобретение.

Обзор литературы представлен на 22 страницах и включает подробное рассмотрение этиологии и патогенеза критической ишемии нижних конечностей, принципов консервативного и хирургического лечения периферического поражения артериального русла, современных представлениях о терапевтическом ангиогенезе при хронической ишемии нижних конечностей.

Глава II посвящена характеристике клинического материала и методам обследования больных. В работе обобщен опыт лечения 236 больных КИНК в стадии трофических нарушений, которые проходили лечение в клинике сосудистой хирургии в 2018-2021 гг. Гендерный состав: мужчин 77%, женщин 23%, средний возраст 68 лет. Представлены критерии включения и исключения из исследования, рассмотрено распределение больных по уровню поражения сосудов, сопутствующей патологии.

В зависимости от метода лечения пациенты распределены на 3 группы. Группа I – пациенты, которым выполнена прямая реваскуляризация (открытым хирургическим или эндоваскулярным способом) и проведён стандартный курс консервативной терапии (n=103). Другая группа - 133 «нереконструктабельных» пациента, которым выполнить прямую реваскуляризацию не представлялось возможным. Им проведён курс консервативной терапии. Они были разделены на группу II – лечение ограничено стандартной консервативной терапией (n=70) и группу III, куда включены пациенты, которым курс консервативного лечения был дополнен клеточной терапией (n=63). Группа III разделена на 2 подгруппы: в подгруппе А применялась аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (n=10) и подгруппу Б, дополнен введением бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов (БЛАТ) (n=53).

В итоге сформированы 3 различные группы пациентов, между которыми и проводилось сравнение результатов лечения. Очень важным и актуальным, по моему мнению, представляется использование в работе с пациентами ХИНК IV степени современной классификации WiFi, которая позволила автору распределить больных в группах на подгруппы в зависимости от распространенности трофических изменений на стопе, наличия и тяжести местной инфекции. Для изучения эффективности клеточной терапии, соискателем верно подобраны пациенты с небольшими по размеру и глубине трофическими нарушениями (WiFi 120, 130, 131), у которых риск формирования гангрены стопы невысокий и есть временной интервал для образования коллатеральной сосудистой сети на фоне терапевтического ангиогенеза. Более тяжелые степени трофических изменений по WiFi, особенно в сочетании с местной инфекцией (132, 230, 231, 232), имеют высокие риски формирования гангрены и ампутации конечности в ближайшие 1-3 месяца. В этот краткосрочный период клеточная терапия еще не может продемонстрировать свой максимальный эффект.

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

В качестве замечания к работе считаю необходимым отметить следующее. Название работы звучит так: «Лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального русла». А в I группу пациентов, которым выполнялись хирургические вмешательства, включено 30% лиц с проксимальным типом поражения - окклюзирующим процессом аорто-бедренной зоны. Для включения этих пациентов в исследование требуются веские обоснования. Этот вопрос я хочу задать соискателю.

Возникает вопрос и о достаточной краткосрочности исследования: наблюдение за больными после клеточной терапии заканчивается на рубеже 6 месяцев. Автор объясняет это следующими причинами: «срок наблюдения выбран ввиду высокой вероятности неблагоприятных событий у пациентов с КИНК в течение 6 первых месяцев и более и низкой проходимость зон реконструкций на бóльших сроках; таким пациентам необходимо проводить повторные курсы консервативной терапии, многим приходится выполнять манипуляции уже по поддержанию первично-ассистированной или вторичной проходимости шунтов». С этими доводами можно согласиться только частично.

Для выполнения поставленных в работе задач использованы общеклинические и специальные методы обследования сосудистых больных (ультразвуковая доплерометрия с исследованием лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), дуплексное ангиосканирование, гибридное исследование (ОФЭКТ/КТ-АГ) и рентгеноконтрастная ангиография артерий нижних конечностей). Используемые методы дают объективную оценку состояния кровоснабжения нижних конечностей, как в начале исследования, так и в динамике. Они позволяют судить о достоверности полученных результатов.

Для определения клинической эффективности разных методик лечения, вычислялись средние значения следующих параметров: 1. По УЗДГ - линейная

скорость кровотока по артериям голени, лодыжечно-плечевой индекс. 2. По сцинтиграфии - данные перфузии мышц нижних конечностей.

Вызывает вопрос о необходимости использования у больных с ХИНК IV степени тредмил-теста. Если у пациентов после прямых реконструкций использование метода можно объяснить, то при консервативном лечении, когда основной вопрос состоит, прежде всего, в сохранности конечности, необходимость его применения вызывает сомнения.

В главе II автор подробно освещает вопросы стандартного консервативного лечения, описывает использованные хирургические вмешательства, представляет методику аутотрансплантации гемопозитических стволовых клеток и инновационного метода получения и применения бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов. Использование в работе современных методов статистического анализа убедительно подтверждает полученные научные данные.

По данному разделу возникает вопрос о целесообразности применения в лечении данной группы пациентов гипербарической оксигенации и методов физиотерапии, которые не обладают доказательной базой эффективности.

Глава III посвящена непосредственным и ближайшим результатам лечения пациентов из 3х групп всеми используемыми в научной работе методами.

Анализ результатов лечения пациентов группы I, продемонстрировал положительные клинические исходы у 87% пациентов в раннем послеоперационном периоде и у 82% на рубеже 6 месяцев. Во всех наблюдениях, по данным ОФЭКТ/КТ-АГ, отмечено улучшение микроциркуляции и прирост коэффициента относительного накопления в тканевую фазу. Летальность составила 2,9% количество ампутаций – 7,8%.

В группе II со стандартным консервативным лечением, непосредственный положительный эффект получен у 61% больных. На рубеже 6 месяцев данный показатель значительно уменьшился до 41%, что вполне закономерно. Купирование болей покоя отмечено всего у 24% больных.

Летальность составила 1,4%. Количество ампутаций - 14%. Автор делает вывод о том, что при отсутствии реваскуляризации нижних конечностей, проведение курсов консервативной терапии вазотропными препаратами необходимо повторять чаще, чем раз в полгода.

В группе III консервативную терапию дополняли введением аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов по разработанной автором методике. Улучшение в ранние сроки отмечено 62% больных и у 68% на рубеже 6 месяцев. Во всех наблюдениях отмечено увеличение коэффициента относительного накопления в тканевую фазу по данным ОФЭКТ/КТ-АГ. Но купирование болей покоя, при заживлении трофических дефектов отмечено у 44 % больных. Ампутация в связи с развитием гангрены в отдалённые сроки выполнена в 4,8% наблюдениях. По мнению автора, улучшение результатов лечения в группе III по сравнению с пациентами группы II на сроке 6 мес. наблюдения связано с процессами потенцирования неоваскулогенеза при проведении клеточной терапии (в основном за счет содержащегося в тромбоцитах гена VEGF).

Глава IV. В данной главе автор сравнивает между собой результаты лечения всех трех групп пациентов. Различия в результатах на сроке наблюдения 6 месяцев статистически достоверны для I и II групп. Получены достоверные данные о неблагоприятном прогнозе лечения больных с КИНК в плане меньшей выживаемости, имеющих в анамнезе ИБС, гипертоническую болезнь и ХСН.

Соискатель подтверждает тот факт, что хирургическая реваскуляризация является самым эффективным методом лечения больных с КИНК. Улучшение кровоснабжения тканей осуществляется как за счёт прямого восстановления кровотока по артериям голени, так и за счёт реконструкции кровотока по глубокой артерии бедра.

При невозможности выполнения хирургического лечения (группы II и III) преимущество имеет консервативная терапия, дополненная введением БЛАТ, который потенцирует процесс неоангиогенеза ростовыми факторами.

Соискателем получены положительные результаты в группе пациентов с применением терапевтического ангиогенеза. Но хочется подчеркнуть, что это достаточно «узкая» когорта больных, с небольшими по площади и глубине трофическими язвами и некрозами (WIFI 120, 130), без местной инфекции. Присоединение инфекции сразу снижает эффективность клеточной терапии. Это свидетельствует о том, что полученные положительные результаты у пациентов с WIFI 120 и 130 нельзя прямо переносить на всю группу пациентов с ХИНК IV степени, что обязательно необходимо отметить в выводах исследования.

Консервативная терапия без использования ангиогенеза (группа II) показала низкие результаты по числу улучшений, что автор объясняет прогрессирующим течением КИНК.

Основным методом инструментального обследования всех групп больных являлась ОФЭКТ/КТ-АГ, которая подтвердила положительные результаты лечения пациентов в I и III группах через 6 месяцев.

В завершении главы соискатель приводит алгоритм диагностических и лечебных процедур для пациентов с КИНК в стадии трофических нарушений. В нем подробно описаны диагностические и лечебные мероприятия, которые необходимо выполнить больным с КИНК в зависимости от уровня артериальной окклюзии, выраженности трофических нарушений на стопе, данных ОФЭКТ/КТ-АГ, наличия сопутствующей патологии. В дальнейшем коллегиально решается вопрос о «реконструктабельности» пораженных артерий пациента, методе хирургического вмешательства. При отсутствии возможности оперативного лечения больному рекомендуется консервативная терапия с использованием терапевтического ангиогенеза.

Общее заключение отражает основное содержание работы. Выводы отвечают на поставленные задачи.

Заключение: диссертационная работа Козловского Бориса Васильевича на тему «Лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей в стадии трофических нарушений с поражением дистального артериального

русла» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема, имеющая важное медико-социальное значение, изложены новые научно обоснованные решения, внедрение которых вносит существенный вклад в развитие медицины страны, что соответствует требованиям абз.1 п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 "О порядке присуждения ученых степеней", предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отмеченные недостатки являются несущественными и не имеют принципиального значения. Диссертант заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15 – «Сердечно-сосудистая хирургия».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра хирургии ИНПО
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ

Червяков Юрий Валентинович



Подпись доктора медицинских наук профессора Червякова Юрия Валентиновича «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор



Мельникова Ирина Михайловна

Адрес учреждения: 150000 г. Ярославль, ул. Революционная д.5

Телефон: 8 (4852) 30 39 85 Электронный адрес: rector@ysmu.ru

Дата: 11.05.2023г.