

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Червякова Юрия Валентиновича  
на диссертационную работу Олейник Евгения Михайловича  
на тему «Применение генно-инженерных конструкций сосудистого  
эндотелиального фактора роста VEGF165 в комплексном лечении  
хронической ишемии нижних конечностей»  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), двадцатый век можно охарактеризовать как век сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Высокая распространенность и смертность населения, ухудшение качества жизни (КЖ), вызванного артериальной патологией, заставило говорить об «эпидемии» этих болезней. Социальная значимость ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), 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.

Основным методом лечения пациентов с ХИНК II А и Б степени является консервативная терапия. По мнению большинства исследователей, стандартное лечение, которое включает антиатеросклеротическую диету, прием статинов, дезагрегантов и нагрузочную ходьбу, позволяет стабилизировать степень хронической ишемии, значимо не влияя на основное проявление заболевания – перемежающуюся хромоту. Таким образом оно не улучшает качество жизни пациентов. Каким способом можно значимо увеличить дистанцию безболевого ходьбы (ДБХ)? Как улучшить качество жизни больных с ХИНК? Эти вопросы до сих пор остаются без ответа.

Лечение критической ишемии нижних конечностей III и IV степени 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 25 – 28 тысяч ежегодно. Не является секретом тот факт, что проходимость зоны бедренно-подколенных реконструкций через 5 лет составляет 50-65%, а эндоваскулярных вмешательств еще меньше – до 40%. Крайне актуальным является вопрос о приемах увеличения сроков «проходимости» зоны артериального вмешательства.

Подобную перспективу в лечении периферического атеросклероза открывают инновационные методы генной терапии. Диссертационное исследование Е.М.Олейник, как раз посвящено изучению возможностей геннотерапевтического препарата – индуктора неоангиогенеза на основе гена *vegfl65*, усилить положительный эффект как стандартного консервативного лечения при II степени, так и реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей при III степени ХИНК.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертационная работа изложена на 131 странице компьютерного текста, построена по традиционному плану. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Представленный материал иллюстрирован 18 рисунками, 20 таблицами и двумя выписками из историй болезни, отражающими собственные клинические наблюдения.

Библиография включает 101 источник, из них 43 отечественных и 58 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 комплексного лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с применением генно-инженерных конструкций стимуляции ангиогенеза VEGF-165. Содержание и оформление 5 задач исследования полностью соответствует объему и структуре работы.

**Научная новизна исследования**, в плане изучения исходов сочетания применения генной терапии параллельно с реконструктивными вмешательствами, не вызывает сомнений. Это первая научная работа по этой теме, которая имеет большую



перспективу. Если удастся найти метод лечения, который увеличит время проходимости зоны реконструкции, это будет большим прорывом в сосудистой хирургии и позволит значительно улучшить отдаленные результаты лечения.

Что касается изучения результатов сочетания стандартного консервативного лечения с генной терапией, то этот аспект был освещен в ряде научных публикаций и является «относительно новым», но безусловно требующим продолжения изучения, так как научные работы в этом направлении малочисленны.

Полностью согласен и с третьим положением научной новизны. Соискателем впервые проведена оценка качества жизни и доказано его улучшение у пациентов с ХИНК, которые получали комплексное лечение, основанное на сочетании реконструктивных сосудистых операций, консервативной терапии и использовании генно-инженерных конструкций VEGF165.

В связи с вышесказанным, практическая значимость работы представляется также высокой. Основные положения диссертации сформулированы достаточно четко, звучат убедительно, были неоднократно представлены на научных конференциях разного уровня и отражены в 9 печатных работах, из них 3 статьи в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК МО и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Обзор литературы, основанный на анализе 101 источника, представлен на 11 страницах и включает подробное рассмотрение принципов консервативного и хирургического лечения периферического поражения артериального русла с оценкой современного состояния вопроса и проблем, требующих изучения и решения. Отдельно освещены возможности геннотерапевтических технологий в лечении ХИНК, накопленный отечественный и международный опыт применения конструкции на основе плазмиды с геном *vegfl65*. Автор приводит информацию об используемом в работе препарате «Неоваскулген», который с 2011 года входит в Реестр лекарственных препаратов РФ, подробно представляет результаты генной терапии, полученные другими исследователями.

**Глава II** посвящена характеристике клинического материала и методам обследования больных. В работе обобщен опыт лечения 120 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей за период с 2012 по 2018 год. Подробно освещены

критерии включения и исключения из исследования, рассмотрено распределение больных по возрасту, полу, степени ишемии конечностей, уровню поражения сосудов, сопутствующей патологии. Больные разделены на 2 равные части в зависимости от стандартного подхода к лечению или дополнительного использования препарата на основе плазмиды с геном *vegfl65*. Каждая из этих частей разбита на 2 подгруппы по критерию использования только консервативного лечения или реконструктивной операции. В итоге сформированы 4 различные подгруппы пациентов, между которыми и проводилось сравнение результатов лечения. Считаю представленный материал достаточно и репрезентативным, сравниваемые группы однородными и вполне сопоставимыми по исходным параметрам.

Обратило на себя внимание включение в исследование трех пациентов с воспалительной этиологией заболевания – артериитом. Не понятно, зачем смешивать в одном исследовании различные по этиологии и методам лечения нозологии. Однако количество этих пациентов составило только 2,5% от всей когорты больных, и оно не могло оказать существенного влияния на полученные результаты.

В качестве замечания к работе считаю необходимым отметить, что у 6 больных «имелись небольшие трофические поражения мягких тканей стопы или голени без участков гангрены или некроза». На основании отсутствия у этих пациентов болей в конечности в покое, исходной дистанции безболевой ходьбы 40-50м, автор относит их к группе ХИНК III степени. Для включения этих пациентов в исследование требуются веские обоснования. Этот вопрос я хочу задать соискателю.

Для выполнения поставленных в работе задач использованы общеклинические и специальные методы обследования сосудистых больных (тредмил-тест, ультразвуковая доплерометрия с исследованием лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), дуплексное ангиосканирование, сцинтиграфия и МСКТ 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 тредмил-тесту - дистанция безболевой ходьбы, максимально проходимая дистанция, время восстановления ис-



ходных параметров кровотока. 2. По УЗДГ - линейная скорость кровотока по артериям голени, лодыжечно-плечевой индекс. 3. По сцинтиграфии - данные перфузии мышц нижних конечностей. 4. Для определения изменения качества жизни использовали шкалу оценки SF-36. Оценивались различные параметры физического и психологического здоровья.

**Глава III.** В данной главе автор сравнивает между собой результаты стандартной консервативной терапии и использования генно-инженерной конструкции раздельно у пациентов с исходной II и III степенью ХИНК.

После проведенного лечения больных с II ст. ХИНК отмечено улучшение показателей качества жизни по всем шкалам, причем как в основной, так и в контрольной группе, как за счет физического, так и за счет психологического компонента здоровья. Однако достоверное увеличение параметров физического здоровья зафиксировано только в основной группе, в отличие от контрольной, где изменения не были значимыми. В психологическом компоненте значимой разницы между сравниваемыми группами не отмечено.

В основной группе пациентов с исходной III ст. ХИНК проведение генной терапии достоверно улучшило показатели качества жизни за счет всех компонентов, причем за счет физического в большей степени. Результаты лечения в контрольной группе значимо не отличались от исходных показателей, как по физическим, так по психологическим компонентам.

В завершении главы автор подчеркивает, что пациенты контрольной группы, не смотря на проведенное стандартное консервативное лечение, «продолжают считать и чувствовать себя больными людьми», в то время как пациенты основной группы после генной терапии «имеют значимый прирост всех показателей качества жизни».

**В главе IV** представлены сравнительные результаты применения генной терапии в сочетании с реконструктивными операциями на артериях нижних конечностей и изолированных хирургических вмешательств. Эффективность лечения анализировалась на основании критериев по шкале Rutherford, а также показателей качества жизни. Автор отмечает, что по всем исследуемым параметрам сравнения получено достоверное их увеличение у пациентов как основной, так и контрольной групп при

обеих исследуемых степенях ХИНК. Это вполне логично – восстановление магистрального кровотока по артериальному руслу однозначно приводит к значительному улучшению макро- и микроциркуляции крови. Однако при наблюдении за пациентами в динамике зафиксирована различная степень их увеличения. Показатели ДБХ и максимально проходимой дистанции были достоверно выше у больных основной группы. Кроме того, значимое изменение между группами зафиксировано на рубеже 1 года наблюдений при исходной IIБ ст., а при III ст. ХИНК значительно раньше – уже через 3 месяца в пользу комплексной терапии. В таблице №18 представлена другая информация по данному критерию, что, по объяснению соискателя, является опиской.

По второму показателю – лодыжечно-плечевому индексу, статистически достоверной разницы в приросте показателя между основной и контрольной группами на протяжении всего срока наблюдения не получено вне зависимости от исходной степени ХИНК. Третьим критерием сравнения являлась линейная скорость кровотока. Отмечено достоверное отличие в приросте показателя между группами с рубежа 6-ти месяцев наблюдения так же в пользу комплексной терапии.

Анализируя данные радиоизотопного метода исследования в динамике, зафиксировано повышение значения мышечной перфузии в обеих сравниваемых группах, но более значимо – в основной. Соискатель отмечает, что к концу первого года наблюдения различия между группами достигают своих максимальных значений и сохраняются на этом уровне в течение последующих 3-х лет наблюдений.

Анализ качества жизни проводился по шкале SF-36. В обеих группах зафиксировано его значительное увеличение, что вполне логично. Но при сравнении между группами зафиксированы более высокие показатели в основной группе, особенно у пациентов с исходной III ст. ХИНК. По большей части показателей как физического, так и психологического здоровья, качество жизни статистически значимо выше у пациентов основной группы.

Общее заключение отражает основное содержание работы. Выводы отвечают на поставленные задачи. Считаю целесообразным конкретизировать 1 и 2 выводы временными параметрами, на которых были получены представленные результаты, ведь на сроках наблюдения в 1, 2 и 3 года, они были различными.



**Заключение:** диссертационная работа Олейник Евгения Михайловича на тему «Применение генно-инженерных конструкций сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF165 в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей» 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 14.01.26 – «Сердечно-сосудистая хирургия».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры хирургии ИПДО  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет» Минздрава РФ  
доктор медицинских наук, профессор

Червяков Юрий Валентинович

Подпись Червякова Ю.В.  
заверяю. Уч. секр. Горюхов

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

Телефон: 8 (4852) 30 39 85

Электронный адрес: [rector@ysmu.ru](mailto:rector@ysmu.ru)

Подпись Ю.В.Червякова подтверждаю



Подпись \_\_\_\_\_  
заверяю. Уч. \_\_\_\_\_

