

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки РФ, профессора Плечева Владимира Вячеславовича на диссертационную работу Четвериковой Екатерины Николаевны «Возможности консервативного и хирургического лечения и прогнозирование его результатов при атеросклеротических заболеваниях артерий нижних конечностей с учетом генного полиморфизма пациентов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

Устойчивый прогресс в лечении многих хирургических заболеваний в настоящее время связан, прежде всего, с возможностью прогнозирования их течения. Методы прогнозирования весьма различны. При одной патологии они более доказательны, при другой их доказательная активность не очень высокая. Это относится, прежде всего, к такой проблеме, как лечение облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. К сожалению, на основании существующих клинических критериев мы не всегда можем с достаточной степенью прогнозировать исходы заболевания. По-видимому, эти моменты являются определяющими, которые приводят к увеличению частоты ампутации и преждевременной инвалидизации данного контингента больных. В настоящей работе предложены новые подходы к решению данной проблемы, которые заключаются в изучении возможностей генетического тестирования для оценки консервативной терапии и оперативных вмешательств. Эти задачи нашли достаточно полное отражение при освещении клинического материала.

Построение диссертационной работы традиционно, она изложена на 153 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы представлен 247 источниками, включая 181 работы отечественных и 66 - зарубежных

авторов. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 17 рисунками и диаграммами.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, изложена научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации материалов диссертации.

Практическая значимость вытекает из содержания работы и ее положения вполне применимы в общехирургическом стационаре.

Обзор литературы состоит из 4 разделов и изложен на 22 страницах машинописного текста. Объем данной главы вполне достаточен. Автор представил последние данные о распространенности заболевания, особенностях его течения, факторах риска, выборе метода лечения. В данной главе описаны также генетические аспекты атеросклеротического поражения брюшного отдела аорты и возможности прогнозирования в медицине. Необходимо отметить, что диссертантом, в основном, использована только современная литература. Автор продемонстрировал эрудицию и осведомленность не только в данной области хирургии, но и в области генетики и статистики. В целом данная глава всесторонне отражает современное состояние исследуемой проблемы и свидетельствует о целесообразности дальнейших исследований в выбранном диссертантом направлении.

Вторая глава посвящена характеристике клинических наблюдений и методам исследования.

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 223 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В этой главе приводится детальный обзор больных по полу, возрасту, длительности заболевания, степени ишемии, уровню окклюзии, сопутствующей патологии.

Представленный материал, несомненно, достаточен для решения поставленных задач. Все больные были разделены на 2 группы.

Первая группа – пациенты, которым проведено стандартное консервативное лечение. Вторая группа – с реконструктивной операцией в анамнезе.

Методы исследования избраны с учетом поставленных задач: исследование липидного спектра, УЗИ и не нуждаются в объективности степени доказательности. Отдельно следует отметить определение полиморфизма 17 генов при данной патологии. Автором проведен анализ частоты генетического полиморфизма в зависимости от степени хронической ишемии, уровня поражения артериального русла, вида лечения. Диссертантом установлено, что при прогрессировании степени хронической ишемии имеет место увеличение частоты встречаемости полиморфизма генов цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP2D6, генов гемостаза фактора Лейдена (F5) и тромбоцитарного рецептора фибриногена (GPIIA) и уменьшение частоты мутации гена фибриногена (FGB).

В соответствии с современными принципами доказательной медицины, диссертант использует для обработки и интерпретации полученных результатов современные методики статистического анализа, в том числе методики многомерной статистики, что, несомненно, украшает работу.

В третьей главе автором проведен анализ генетического полиморфизма у пациентов, получающих консервативную терапию. В первом разделе подробно описан полиморфизм генов в зависимости от возраста, пола, степени ишемии. Во втором разделе оценивается клиническая эффективность проводимого лечения по частоте выполненных ампутаций. По-видимому, это наиболее объективный критерий. При консервативной терапии частота ампутаций составила 18% (33 человека). Диссертантом установлено, что у пациентов, перенесших ампутацию, ввиду неэффективности консервативной терапии достоверно чаще встречался полиморфизм генов цитохрома P-450 CYP2D6 и CYP2C9, фактора Лейдена (F5) и тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIA. Однако, высокая частота мутаций по гетерозиготе генов эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3:894) и фибриногена (FGB)

выявлена у пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению. Глава очень насыщена данными, таблицами, которые тяжело воспринимаются в связи со специфическими названиями генов. Позитивным является наличие диаграмм, демонстрирующих частоту полиморфизма конкретного гена в зависимости от ряда признаков. Прогностическая значимость полученных данных очевидна. При наличии генных полиморфизмов, ассоциированных с возможным выполнением ампутации, необходима упреждающая интенсивная терапия, с возможным включением в комплекс лечения генных препаратов.

Четвертая глава построена по такому же принципу, как и третья, но рассматривается вторая группа пациентов, после реконструктивных операций на магистральных сосудах нижних конечностей. Автором установлено, что среди генов, ассоциированных с неэффективностью реконструктивных операций, наибольшую клиническую значимость имеют гетерозиготный полиморфизм генов фактора Лейдена, ингибитора активатора плазминогена и рецептора к ангиотензину II 2 типа. В зависимости от метода хирургической коррекции магистрального кровотока ампутации конечности были выполнены, в основном, после тромбэктомии, эндартерэктомии, БПШ и ПБШ. По мнению автора, и, по-видимому, это справедливо, при наличии высокой частоты полиморфизма генов, ассоциированных с выполнением ампутации, выполнение данных оперативных вмешательств в конкретной клинической ситуации должно быть минимизировано. Представленные данные расширяют существующие представления о перспективах различных методов коррекции магистрального кровотока и являются в определенной степени отправными для оптимальности их выбора.

В пятой главе отражены возможности прогнозирования оперативных методов лечения ОААНК с учетом генного полиморфизма. Для поставленной задачи используются сложные методики многомерной статистики, в том числе ROC-анализ. В результате было составлено уравнение логистической

регрессии, которое представлено в диссертации, и которое включало все значимые переменные, в том числе данные о полиморфизме двух генов: эндотелиальной синтазы окиси азота и рецептора к ангиотензину II 2 типа. Доказательность полученных данных подтверждена соответствующими клиническими исследованиями.

В общем заключении автором в критическом аспекте приводится суммарная оценка полученных результатов.

Выводы конкретны, дают исчерпывающие ответы на поставленные задачи и отражают основные положения диссертации.

Практические рекомендации вытекают из сути диссертационного исследования и имеют весомое значение для медицины.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. Важно отметить, что полиморфизм данных генов при облитерирующем атеросклерозе был определен впервые. Установлены генетические критерии неэффективности консервативного и хирургического лечения при данной патологии. Применены методы многомерной статистики с использованием генетического тестирования для прогнозирования результатов лечения.

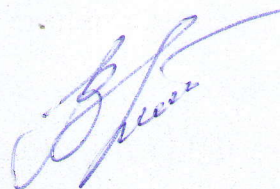
Характеризуя работу в целом, следует отметить, что она написана на достаточно высоком научно-методическом уровне. Работа написана грамотным языком, легко читается. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Количество научных работ вполне достаточно для отражения основных результатов настоящего исследования. Вместе с тем, в работе имеются неудачные стилистические выражения, которые, однако, не носят принципиального характера и не снижают научно-практической ценности настоящего исследования.

Таким образом, диссертация Е.Н. Четвериковой «Возможности консервативного и хирургического лечения и прогнозирование его результатов при атеросклеротических заболеваниях артерий нижних конечностей с учетом генного полиморфизма пациентов» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение актуальной задачи по совершенствованию лечения больных с атеросклеротическими заболеваниями артерий нижних конечностей, имеющей существенное значение для хирургии.

Диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в соответствии с п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17. – «хирургия».

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии
ГБОУ ВПО «Башкирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор



В.В. Плечев

«__» _____ 2015 г.

450000, Россия, республика Башкортостан

г. Уфа, ул. Ленина, д.3

8(347) 255-39-66

e-mail: kafo34@yandex.ru

Подпись В.В. Плечева

Заверяю: _____

секретарь ГБОУ ВПО БГМУ
России

подпись _____

