

ОТЗЫВ

официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Дуданова Ивана Петровича 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

Диссертация Е.Н. Четвериковой «Возможности консервативного и хирургического лечения и прогнозирование его результатов при атеросклеротических заболеваниях артерий нижних конечностей с учетом генного полиморфизма пациентов» посвящена одной из самых актуальных проблем хирургии. Несмотря на большое количество исследований по данной тематике и достигнутый определенный прогресс в лечении данного контингента больных, проблему нельзя считать решенной. Частота ампутаций и инвалидизация больных, к сожалению, не имеет отчетливой тенденции к уменьшению. Одной из причин сложившейся ситуации является отсутствие доказательности объективных критериев, на основании которых сложно прогнозировать тактику лечения данного контингента больных. В настоящей работе, по-видимому, впервые решение очерченных вопросов связывается с учетом полиморфизма генов на основании большого объема выполненных исследований с определением в плазме крови 17 генов. Автору в определенной степени удалось приблизиться к решению данной проблемы. В частности, автором определена клиническая значимость частоты встречаемости полиморфизма некоторых генов гемостаза, цитохрома р-450, эндотелиальной синтазы окиси азота и рецептора к ангиотензину II 2 типа при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. Установлены генетические критерии неэффективности консервативного и хирургического лечения при данной патологии и степень их значимости в зависимости от

уровня поражения сосудистого сегмента. Определено значение методов многомерной статистики с использованием генетического тестирования в оценке эффективности хирургического лечения артерий нижних конечностей в зависимости от объема операции. Установлено, что ведущим является полиморфизм генов эндотелиальной синтазы окиси азота и рецептора к ангиотензину II 2 типа, в виде мутаций по гомозиготе и гетерозиготе.

Что касается непосредственно самой работы, то диссертация Четвериковой Екатерины Николаевны построена по классической схеме, изложена на 153 страницах компьютерной печати и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 247 источников, из них отечественных 181 и зарубежных 66. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами и 17 рисунками.

Во введении автор четко формулирует задачи исследования, цель работы, научную новизну и практическую значимость, которые, как показали дальнейшие исследования, являются достоверными и обладают высокой степенью доказательности.

Обзор литературы составляет по объему 22 страницы. В этой главе автор приводит современные взгляды на проблему, включая вопросы эпидемиологии и патогенеза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В главе также рассматриваются различные современные методы лечения пациентов данной группы, возможности прогнозирования течения заболевания, а также генетические аспекты атеросклеротических заболеваний артерий нижних конечностей. Структура и содержание главы соответствуют выбранной теме исследования, все приводимые источники достаточно современны, что еще раз свидетельствует о высоком интересе медицинского научного и практического сообщества к данной проблеме. Принципиальных замечаний по главе нет.

Вторая глава посвящена обзору материала и методов, используемых в диссертации. Работа выполнена на достаточном клиническом материале. В исследование включено 223 пациента по профилю исследования. Подробно рассмотрено распределение больных по возрасту, полу, степени ишемии конечностей, уровню атеросклеротического поражения сосудов, а также выделены 2 группы больных в зависимости от метода лечения для сравнения полученных результатов. Представленный материал, безусловно, достаточен и репрезентативен, сравниваемые группы однородны и вполне сопоставимы.

Для выполнения поставленных в работе задач использованы общеклинические и специальные методы обследования больных (ультразвуковая доплерография с исследованием ЛПИ). Определение полиморфизма некоторых генов гемостаза, цитохрома P-450, эндотелиальной синтазы окиси азота, рецептора к ангиотензину II-2 типа проводилось с помощью полимеразной цепной реакции.

Проведен анализ частоты генетического полиморфизма у пациентов с облитерирующим атеросклерозом в зависимости от степени хронической ишемии, уровня поражения артериального русла, вида лечения. Необходимо еще раз подчеркнуть, что диссертантом проведен большой объем исследования, как в плане клинического направления, так и генетического. В частности, автором 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 (GPIIIA) и уменьшение частоты мутации гена фибриногена (FGB). По-видимому, данное положение в определенной степени можно квалифицировать как отправные критерии для персонализации лечебной тактики в каждом конкретном случае.

Очень интересна по своему содержанию третья глава, где автор рассматривает критерии степени эффективности консервативной терапии при хронических заболеваниях артерий нижних конечностей, когда оперативное вмешательство было не показано. На основании комплексного анализа кли-

нических и генетических факторов, автору удалось установить генетические критерии, которые влияют на степень эффективности консервативной терапии. По мнению диссертанта, одним из критериев степени эффективности консервативной терапии является ампутация. По-видимому, это справедливо. Как свидетельствуют полученные данные, при неэффективности консервативной терапии достоверно чаще встречался полиморфизм генов цитохрома P-450 CYP2D6 и CYP2C9, фактора Лейдена (F5) и тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb/IIIa. Однако, высокая частота мутаций по гетерозиготе генов эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3:894) и фибриногена (FGB) выявлена у пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению. Полученные данные, по-видимому, впервые открывают новые научно обоснованные возможности для интенсификации консервативных методов лечения с заведомо негативным течением данной патологии.

Очень интересная и насыщенная по своему содержанию четвертая глава, где проводится анализ у больных после хирургической коррекции магистрального кровотока. Диссертантом 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.

В пятой главе изучены возможности прогнозирования эффективности оперативных методов лечения хронической ишемии нижних конечностей с учетом генетического полиморфизма. Применялась комбинация различных методов многомерной статистики, в частности, нелинейный регрессионный

анализ и ROC-анализ. В регрессионное уравнение входили значимые переменные, такие как, возраст больных, уровень окклюзионно-стенотического процесса, показатели липидограммы (ЛПНП и ТГ), а также данные о полиморфизме клинически значимых генов рецептора ангиотензина II 2 типа и эндотелиальной синтазы окиси азота. После его решения выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа. При решении уравнения регрессии для каждого конкретного пациента получены оценочные значения, которые при сопоставлении с аналитической шкалой позволяют прогнозировать эффективность реконструктивных операций, направленных на восстановление магистрального кровотока.

Общее заключение написано в виде обсуждения полученных результатов и отражает основные положения настоящей работы.

Выводы конкретны, носят утверждающий характер и дают соответствующие ответы на поставленные задачи. Практические рекомендации могут быть использованы для работы в хирургических стационарах.

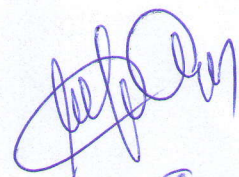
Характеризуя работу в целом, следует отметить, что она написана на достаточно высоком научно-методическом уровне. Работа написана грамотным языком, легко читается и хорошо воспринимается. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Количество научных работ вполне достаточно для отражения 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 ак-

туальной 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 общей и факультетской хирургии
ФГБОУ ВПО «Петрозаводский
государственный университет»,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

 И.П. Дуданов

« ___ » _____ 2015 г.

185031, Россия, республика Карелия
г. Петрозаводск, ул. Кирова, 40. БСМП
(814-2) 78-46-80, 71-45-51
e-mail: dudanov@karelia.ru

