

## Отзыв

официального оппонента Хитарьяна Александра Георгиевича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургических болезней №3 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Базиян-Кухто Наиры Кареновны «Комплексная хирургическая реабилитация больных с критической ишемией нижних конечностей после реконструктивно-восстановительных операций на сосудах», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

### Актуальность

Диссертация Н.К. Базиян-Кухто на тему «Комплексная хирургическая реабилитация больных с критической ишемией нижних конечностей после реконструктивно-восстановительных операций на сосудах» посвящена одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения - улучшению результатов лечения больных с критической ишемией нижних конечностей и сохранению их опорной функции после реконструктивно-восстановительных операций на сосудах путем раннего закрытия тканевых дефектов и трофических язв на основании разработанной комплексной системы этапной хирургической реабилитации (КСЭХР).

В настоящее время, несмотря на развитие и внедрение новейших методов диагностических исследований, успехи современной ангиохирургии, критическая ишемия нижних конечностей необратимо повреждает ткани и, в ряде случаев, приводят к потере конечности. Сохранение конечности является одной из основных задач лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями критической ишемии нижних конечностей. Проведение реконструктивно-восстановительных операций на сосудах не может гарантировать успешного и своевременного заживления язвенно-некротических дефектов в дистальных отделах конечностей. Проблема возникновения и лечения гнойно-некротических осложнений у пациентов с КИНК содержит большое количество нерешенных вопросов. При лечении окклюзирующих заболеваний сосудов нижних конечностей основное внимание уделяется восстановлению магистрального кровотока и недостаточное – устранению микроциркуляторных нарушений.

В соответствии с этим целью, поставленной диссертантом: улучшить результаты лечения больных с критической ишемией нижних конечностей и сохранить их опорную функцию после реконструктивно-восстановительных операций на сосудах путем раннего закрытия тканевых дефектов и трофических язв на основании разработанной комплексной системы этапной хирургической реабилитации, имеет особую актуальность.

Для достижения цели автором был сформулирован комплекс адекватных цели задач, что свидетельствует о последовательности в организации и проведении исследования и позволило автору сформировать структуру диссертационной работы. Успешность исследования выбранной научной проблемы подтверждают четко и логично связанные с целью и задачами выводы и практические рекомендации, акты внедрения и авторские публикации, выступления и обсуждения на научно-практических конференциях.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Использование методов сбора информации, тождественных целям и задачам, качественно и количественно репрезентативный объем наблюдений, использование объективных методов клинического обследования, стандартизированных шкал оценки состояния пациента до и после хирургического вмешательства, специфических и неспецифических стандартизированных опросников качества жизни, сравнение ближайших и отдаленных результатов, применение для обработки материала математических и статистических методов с использованием стандартного пакета Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010) с макросодержанием XLSTAT-Pro и пакета прикладных статистических программ «Statistica» v. 7.0 (StatSoftInc., США) и авторского пакета «MedStat» v. 5.2 (Copyright © 2003-2019) дает право говорить об обоснованности научных положений и достоверности результатов исследования.

Актуальность выбранной темы обоснована в литературном обзоре, который опирается на отечественные и зарубежные источники последнего десятилетия, уместные для цитирования по выбранной теме исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации удостоверяют использованные в работе фактические данные и обширное публичное

представление материалов исследования профессиональному сообществу на международном и всероссийском уровнях.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Сформулированные в данном диссертационном исследовании научные положения и выводы аргументированы, достоверны и обоснованы. Материалы, фактически представленные в диссертации, имеют полное соответствие первичной документации, а анализ полученных результатов проведен с применением современных методов статистической обработки.

Научная новизна исследования заключается в разработке автоматизированной многокритериальной информационной системы поддержки принятия решений «Ангиоэксперт». На основе искусственной нейронной сети определены количественные и качественные критерии степени кардиориска, которые позволили уточнить показания и противопоказания к выполнению РВО на сосудах, провести коррекцию возможных интра-, и послеоперационных осложнений при КИНК, а также спрогнозировать риск ампутации конечности по классификации WIFI при помощи 3D-моделирования карты сосудов. Впервые показана возможность применения мультиспиральной компьютерно-томографической ангиографии с построением 3D-реконструкций у пациентов с КИНК для оптимизации хирургической тактики, оценки состояния изменённых сегментов артерий и возможности использования ангиосом-ориентированной реваскуляризации. Впервые в эксперименте на лабораторных крысах изучена возможность использования G-CSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) для лечения последствий реперфузионного синдрома, ускорения процессов репарации и реваскуляризации при критической ишемии нижних конечностей, протекающих на фоне сахарного диабета 2 типа. Впервые у больных Донбасского региона установлены генетические особенности *VEGFA* (васкулоэндотелиального фактора роста), ответственного за ремоделирование сосудов при КИНК. Показано, что у пациентов с КИНК распределение генотипов и аллелей полиморфизма *rs2010963* гена *VEGFA* влияло на развитие заболевания. Наличие у пациентов минорного генотипа *CC rs2010963* гена *VEGFA* увеличивало шансы развития КИНК, способствовало прогрессированию и декомпенсации. Установлено, что присутствие аллели риска *C rs2010963* гена *VEGFA* негативно влияло на распространение язвенных дефектов, уменьшение показателей лодыжечно-плечевого индекса и дистанции безболевого ходьбы. Впервые разработана комплексная система этапной хирургической реабилитации с учетом

характера основного заболевания, его осложнений, наличия сопутствующей патологии, анатомии поражения, типа оперативного вмешательства, величины тканевого дефекта, сроков и способов закрытия тканевых дефектов, осуществляемой в сосудистом, рентгенхирургическом и комбустиологическом отделениях, в пределах одной госпитализации. Оптимизирован лечебно-диагностический алгоритм пред-, интра - и послеоперационного ведения пациентов с КИНК после РВО на сосудах на основании разработанной КСЭХР и предложенных модифицированных методик (способ определения адекватности кровотока в бассейне нижней брыжеечной артерии при реконструктивно-восстановительных операциях на сосудах, способ установки интродьюсера при гибридных реконструктивно-восстановительных операциях на бедренно-берцовом сегменте артериального русла, способ гибридной вакуум-аспирации парапротезного пространства после реконструктивно-восстановительных операций на сосудах), позволяющий сократить сроки восстановительного лечения и значительно улучшить качество жизни исследуемых больных. Разработана и внедрена реабилитационная карта больного, перенесшего реконструктивно – восстановительную операцию на сосудах при КИНК, для диспансерного наблюдения и изучения отдаленных результатов и качества жизни больного.

Доказана эффективность применения разработанной КСЭХР у пациентов с КИНК после РВО на сосудах, что позволило сохранить конечность у пациентов с 4-ой степенью ишемии. Доказана эффективность выполнения раннего закрытия тканевых дефектов и трофических язв у пациентов с КИНК после РВО на сосудах.

Научной новизной обладают разработанные автором рационализаторские предложения, позволяющие повысить эффективность и безопасность реваскуляризирующих и реконструктивно-пластических операций.

Сформулированные в работе научные положения, выводы и рекомендации вполне обоснованы и полноценны, отвечают целям и задачам, установленным в диссертации, и отражают научную и практическую значимость работы.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Настоящая диссертационная работа, несомненно, представляет интерес для медицинской науки и клинической практики. Теоретическую и практическую значимость представляет разработка и внедрение в клиническую практику системы поддержки принятия решений «Ангиоэксперт», которая позволила сформулировать лечебно-

диагностический алгоритм, стандартизировать подготовку, оптимизировать хирургическую тактику и минимизировать риски возникновения осложнений и летальности у пациентов с КИНК после РВО на сосудах на основании разработанной КСЭХР и предложенных модифицированных способов лечения.

Вызывает интерес предложенный метод использования ангиосом – ориентированного пути реваскуляризации, при котором степень приживляемости кожного трансплантата была наиболее оптимальна.

Положительны результаты работы по изучению влияния гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Полученные в эксперименте данные подтвердили возможность его использования для ускорения процессов репарации и реваскуляризации при КИНК и реперфузионном синдроме у пациентов без и на фоне моделируемого сахарного диабета 2 типа.

Практическую значимость исследования определяет исследование и внедрение применения ВАК-терапии у пациентов с КИНК после РВО на сосудах с целью санации, роста грануляций длительно незаживающих ран, стимуляции неоангиогенеза как подготовительного этапа к проведению раннего пластического закрытия глубоких тканевых дефектов. Практическая значимость подтверждается снижением числа интраоперационных и постоперационных осложнений, улучшением качества жизни пациентов в послеоперационном периоде.

Результаты работы открывают направления для дальнейших исследований в области хирургического лечения критической ишемии нижних конечностей.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия и ее формуле, а именно пунктам 3, 4, 5, 6 – обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику; усовершенствование методов диспансеризации и профилактики хирургических заболеваний.

## **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По теме диссертационного исследования опубликовано 42 печатных работы, достаточно полно раскрывающих суть проведенных исследований. Из них 30 – в научных изданиях из перечня ВАК, в иных изданиях - 12 публикаций. Получено 3 рацпредложения.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертация Базиян-Кухто Н.К. является завершенным научным исследованием, построена традиционным образом. Рукопись диссертации изложена на 469 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 8 глав с изложением полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 358 наименования, из них 165 зарубежных. Работа достаточно иллюстрирована, содержит 97 таблиц и 144 рисунка. Во введении автором обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость, определены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава (литературный обзор) отражает обзор научных исследований о клинических особенностях и современных аспектах диагностики и тактики хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. В первом разделе автор дает общие сведения в отношении определения и классификации критической ишемии нижних конечностей, факторов риска ее развития и принципов диагностики. Во втором разделе рассматривается течение критической ишемии при сахарном диабете. В третьем разделе автор описывает хирургические способы лечения данной патологии. Четвертый раздел посвящен патогенезу развития синдрома ишемии – реперфузии. Пятый раздел описывает процессы эндотелиальной дисфункции и ее влияния на течение данного заболевания. Шестой раздел описывает возможности биологической и регенеративной медицины для лечения критической ишемии нижних конечностей. Шестой раздел содержит описание методов лечения гнойно – некротических осложнений у данной категории пациентов.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика базы данных пациентов, включенных в исследование,

организационно-методические аспекты проведения научной работы, методы анализа данных, прописан дизайн исследования. Подробно описаны ведущие методы исследования, активно применявшиеся для диагностики пациентов с критической ишемией нижних конечностей – ультразвуковая доплерография, КТ – ангиография. Уделено внимание молекулярно – генетическим исследованиям в аспекте поиска причин развития данной патологии. В третьей главе «Результаты применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при экспериментальной критической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2 типа (экспериментальное исследование)» дано описание экспериментального моделирования критической ишемии у крыс и результатов применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора как на фоне сахарного диабета так и без него. Четвертая глава «Роль полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в развитии критической ишемии нижних конечностей». В главе представлены исследования полиморфизма гена *VEGFA* и его ассоциация с развитием критической ишемии нижних конечностей, влияние на клинические показатели у пациентов, а также на эффективность их лечения.

Пятая глава «Информационная поддержка процесса принятия решений при лечении больных с критической ишемией нижних конечностей» посвящена описанию разработки и внедрения в практику системы поддержки принятия решений «Ангиоэксперт», описанию ее основных функций, общей структуры системы, функциональной модели. Подробно показан интерфейс программы с помощью прикрепленных скриншотов программы. Вызывает повышенное внимание анимированное представление 3Д карты сосудов и ее программное взаимодействие и взаимосвязь с классификацией Wifi. Дано описание модели прогноза сердечно-сосудистого риска и схема выбора метода оперативного лечения критической ишемии нижних конечностей исходя из вводных данных. В шестой главе «Хирургическое лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей в исследуемых группах» описывается характер оперативных вмешательств в изучаемых группах больных – локализация, сосудистый этап вмешательства, раскрываются особенности открытых, эндоваскулярных и гибридных реконструктивно – восстановительных операций на сосудах в исследуемых группах пациентов. Обсуждается процесс периоперационного периода и реабилитации пациентов с КИНК.

Седьмая глава «Хирургическая реабилитация пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реконструктивно-восстановительных операций на сосудах» описывает особенности saniрующих оперативных вмешательств у пациентов с КИНК после РВО на сосудах, применение VAS

– терапии на основании цитологического исследования мазков – отпечатков из ран а также особенности закрытия тканевых дефектов у пациентов. Описано использование ангиосомной теории восстановления кровотока и результаты ее применения у пациентов с КИНК, которым была выполнено закрытие тканевого дефекта кожным аутоотрансплантатом. Восьмая глава «Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей» посвящена анализу и сравнению важнейших показателей успешности оперативного вмешательства в исследуемых группах пациентов с КИНК: продолжительности реконструктивно – восстановительной операции, длительности госпитализации, характеристикам послеоперационных осложнений и летальности в раннем послеоперационном периоде. В главе проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов на основании разработанной реабилитационной карты и специализированных опросников качества жизни, также внедренных для оценки качества оказания помощи пациентам с КИНК.

Заключение представляет собой квинтэссенцию всех глав, материалы совпадают с данными, изложенными в диссертации, и последовательно отражают все этапы проведенного исследования. Выводы следуют из содержания работы, правомерны и обоснованы. Практические рекомендации обоснованы и имеют научно-практическое значение.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат оформлен в традиционном стиле, освещает основные положения и выводы диссертации, его структура соответствует предъявляемым ГОСТом требованиям. Принципиальных замечаний к его оформлению и содержанию не имеется.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа написана в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ к докторским диссертациям, оформлена по предъявляемым стандартам ГОСТ, актуальным на момент написания диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются некоторые отдельные недочеты по оформлению, в тексте изредка встречаются стилистические и грамматические ошибки, которые не являются принципиальными и не снижают ценности диссертационной работы. Важность проведенных исследований, как с научной точки зрения, так и с практических позиций, не вызывает сомнений.



