

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Каторкина Сергея Евгеньевича на диссертацию Камаева Алексея Андреевича на тему «Современные подходы к диагностике и лечению варикозной болезни вен нижних конечностей на основе патогенетических механизмов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность диссертационной работы

Варикозная болезнь вен нижних конечностей остается одной из наиболее распространенных патологий периферической сосудистой системы. Прогрессирующий характер заболевания, возможность развития хронической венозной недостаточности, трофических изменений и язв, снижение качества жизни пациентов определяют необходимость дальнейшего совершенствования диагностики, прогнозирования и лечения данной категории больных.

Несмотря на хорошо изученную роль патологического венозного рефлюкса, в настоящее время большое значение придается эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению, протеолитическому ремоделированию венозной стенки и наследственной предрасположенности. При этом сохраняется потребность в объективных критериях, позволяющих определить пациентов с повышенным риском перехода заболевания от клинических классов C2–C3 к тяжелым формам C4–C6 по классификации CEAP.

Несмотря на разнообразие современных вариантов лечения, не менее актуальным остается совершенствование индивидуальной лечебной тактики в соответствии с их преимуществами и недостатками. Широкое внедрение эндовенозной лазерной облитерации позволило существенно повысить эффективность и снизить травматичность хирургического лечения варикозной болезни. Вместе с тем представляют интерес возможности воздействия на сохраняющиеся патогенетические механизмы заболевания с использованием веноактивной и эндотелиопротективной фармакотерапии.

В связи с этим диссертационная работа Камаева А.А., объединяющая исследование клинических, биохимических и генетических факторов прогрессирования варикозной болезни с оценкой различных вариантов

консервативного и хирургического лечения, является актуальной, раскрывает новое научное и практическое направление и имеет существенное значение для сердечно-сосудистой хирургии.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна работы заключается в комплексном изучении механизмов развития и прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей с использованием клинических, биохимических, молекулярно-генетических и экспериментальных методов.

Безусловной научной новизной, является установленная Камаевым А.А. взаимосвязь тяжести заболевания с уровнями Е-селектина, MCP-1, VEGF, MMP-2 и MMP-9. Автором доказано, что прогрессирование заболевания до клинических классов С4–С6 сопровождается усилением эндотелиальной активации, воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса.

Важным разделом работы является исследование 13 однонуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в регуляции воспаления, эндотелиальной функции и структурного ремоделирования венозной стенки. Автором убедительно установлено и доказано самостоятельное прогностическое значение вариантов MMP2 rs243865, VEGFA rs2010963 и COL1A1 rs1800012 в отношении формирования тяжелых клинических форм заболевания.

Диссертант впервые разработал и внедрил в клиническую практику способ высокоинформативного персонализированного прогнозирования развития осложненных форм хронической венозной патологии нижних конечностей за счет комплексной оценки биохимических маркеров и генетического статуса (патент на изобретение № 2866337 С1 Российская Федерация).

Весьма значимыми в научном и практическом планах являются результаты дифференцированного применения микронизированной очищенной флавоноидной фракции и сулодексида у пациентов различных клинических классов, а также изучение этих препаратов в качестве медикаментозного сопровождения эндовенозной лазерной облитерации.

Отдельного внимания заслуживает экспериментальное исследование венозной стенки, позволившее продемонстрировать выраженные изменения содержания MMP-2, MMP-9 и VEGF-A после лазерного воздействия и дополнить существующие представления о механизмах лечебного действия эндовенозной лазерной облитерации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость исследования определяется полученными данными о взаимосвязи клинического прогрессирования варикозной болезни с биохимическими и генетическими факторами.

Диссертационное исследование Камаева А.А. имеет ярко выраженную практическую направленность. Выявление независимых предикторов тяжелого течения заболевания и создание на их основе прогностической модели, позволяют выделять пациентов с повышенным риском формирования клинических классов С4–С6.

Полученные результаты обосновывают дифференцированный подход к фармакотерапии. У пациентов с начальными формами заболевания наиболее значимый эффект МОФФ отмечен в отношении МСР-1 и VEGF, тогда как при тяжелых формах С4–С6 применение сулодексида сопровождалось более выраженным воздействием на ММР-2 и ММР-9. Наиболее выраженный комплексный эффект у пациентов С4–С6 продемонстрирован при сочетании препаратов.

Практически значимыми являются результаты хирургической части исследования. После ЭВЛО применение медикаментозной терапии сопровождалось более благоприятной динамикой биохимических показателей и снижением частоты послеоперационных осложнений, наиболее выраженным при комбинированной терапии.

По материалам диссертационного исследования опубликована 41 научная работа, в том числе 13 статей и 28 тезисов. Получен патент Российской Федерации на изобретение.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность представленных результатов, научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, применении современных методов обследования пациентов и скрупулезной статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины.

Всего в исследование были включены 420 человек, полный протокол завершили 411 пациентов. Основную группу составил 371 пациент с варикозной болезнью вен нижних конечностей: 187 пациентов с клиническими классами С2–С3 и 184 пациента с классами С4–С6. Контрольную группу составили 40 человек без признаков хронических заболеваний вен.

Консервативное лечение изучено у 198 пациентов, хирургический этап исследования включал 173 пациента, которым была выполнена эндовенозная лазерная облитерация.

В работе применены ультразвуковое дуплексное сканирование, иммуноферментный анализ, молекулярно-генетические методы, вестерн-блоттинг, валидированные опросники CIVIQ-20 и SF-36. Статистические методы соответствуют поставленным задачам и характеру полученных данных.

Таким образом, объем клинического материала и методология исследования позволяют считать полученные результаты достоверными, а выводы и практические рекомендации — обоснованными.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Камаева А.А. изложена на 246 страницах печатного текста, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, 2 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 24 таблицами и 28 рисунками. Автор приводит 4 клинические наблюдения. Библиографический указатель включает 289 источников литературы, из которых 261 зарубежный.

Работа построена по традиционному принципу и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации.

Во «Введении» автором обоснована актуальность проблемы, определены цель и задачи научного исследования, показаны его научная новизна и практическое значение результатов работы.

В «Обзоре литературы» проанализированы современные представления о патогенезе варикозной болезни, роли воспаления, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, ремоделирования внеклеточного матрикса и генетических факторов. Рассмотрены современные методы консервативного и хирургического лечения.

Цель исследования носит конкретный характер и направлена на улучшение результатов диагностики и лечения пациентов с варикозной болезнью на основании комплексного изучения патогенетических механизмов заболевания, оценку эффективности различных методов консервативного и хирургического лечения и разработку персонализированных прогностических моделей прогрессирования заболевания.

Задачи исследования, представленные в диссертационной работе, определяют границы и сферу научного поиска. Основные положения,

выносимые на защиту, отражают научную значимость диссертационного исследования.

В главе «Материалы и методы» представлена характеристика клинического материала, критерии включения и исключения, методы ультразвуковой, лабораторной и молекулярно-генетической диагностики, экспериментальная часть и методы статистического анализа.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» установлены статистически значимые различия биохимических показателей в зависимости от тяжести заболевания. У пациентов С4–С6 уровень Е-селектина составил $59,40 \pm 10,39$ нг/мл против $53,78 \pm 16,36$ нг/мл при С2–С3 ($p < 0,001$), МСР-1 – $242,91 \pm 62,28$ против $214,61 \pm 57,38$ пг/мл ($p < 0,001$), MMP-2 – $425,47 \pm 72,51$ против $345,69 \pm 66,87$ ($p < 0,001$), VEGF – $160,05 \pm 54,72$ против $106,56 \pm 42,12$ ($p < 0,001$).

Проведенный многофакторный анализ позволил определить независимые клиничко-биохимические предикторы формирования тяжелых форм заболевания. Для MMP-9 отношение шансов составило 1,248, MMP-2 – 1,015, VEGF – 1,016, возраста – 1,051.

Особый интерес представляют результаты генетического исследования. Среди изученных полиморфизмов наиболее значимыми для прогнозирования тяжелого течения оказались MMP2 rs243865 (ОШ=2,143), VEGFA rs2010963 (ОШ=1,930) и COL1A1 rs1800012 (ОШ=1,907). Полученные результаты подтверждают участие генетически детерминированных механизмов ремоделирования внеклеточного матрикса и ангиогенеза в прогрессировании варикозной болезни.

При анализе результатов лечения показано, что эффективность фармакотерапии зависит от клинической тяжести заболевания. У пациентов С2–С3 применение МОФФ сопровождалось преимущественным снижением МСР-1 и VEGF. У пациентов С4–С6 сулодексид оказывал более выраженное влияние на MMP-2 и MMP-9, а наиболее выраженный комплексный эффект отмечался при сочетании МОФФ и сулодексида.

Хирургическая часть работы выполнена на 173 пациентах после ЭВЛО. Автором проведено сравнение изолированного хирургического лечения с применением послеоперационной МОФФ, сулодексида и их комбинации. Показано, что фармакотерапия после ЭВЛО способствует снижению активности исследуемых патогенетических процессов и частоты послеоперационных осложнений. Наименьшая частота осложнений отмечена при комбинированном медикаментозном сопровождении.

Заслуживает внимания экспериментальная часть работы. В патологически измененной венозной стенке по сравнению с интактной тканью содержание MMP-2 было повышено на 91%, MMP-9 – на 88,3%, VEGF-A – на 113,3%. После

эндовенозного лазерного воздействия отмечено снижение MMP-2 на 82,6%, MMP-9 – на 85,6%, VEGF-A – на 110,3%. Полученные данные подтверждают выраженное влияние лазерного воздействия на молекулярно-биохимические процессы в патологически измененной венозной стенке.

В «Заключении» диссертации подведен итог проведенной работы и обобщены результаты исследования. Этот раздел Камаев А.А. посвящает свободному изложению и обсуждению разработанных им алгоритмов диагностики и лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. Поставленные в диссертационном исследовании задачи решены.

Выводы диссертационной работы вытекают из поставленных задач и соответствуют полученным результатам.

Практические рекомендации логично следуют из содержания диссертации, имеют прикладной характер, определяют конкретные пути их реализации и направлены на прогнозирование тяжелого течения варикозной болезни и индивидуализацию лечебной тактики.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Диссертационная работа соответствует шифру специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В качестве дискуссионного вопроса: представляет интерес, насколько выявленные генетические факторы могут быть использованы в повседневной клинической практике и какие категории пациентов, по мнению автора, являются наиболее перспективными для проведения генетического тестирования?

Заключение

Диссертационная работа Камаева Алексея Андреевича на тему «Современные подходы к диагностике и лечению варикозной болезни вен нижних конечностей на основе патогенетических механизмов» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической проблемы совершенствования диагностики и прогнозирования риска прогрессирования заболевания, улучшения результатов за счет персонализированного выбора тактики лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. В

