



государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего
профессионального образования
**«Самарский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО СамГМУ
Минздрава России)

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099
тел.: (846) 332-16-34, факс: (846) 333-29-76
E-mail: info@samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

24.03.2016г. № 1230/01-37-795

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Ректор Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Самарский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН П.П. Котельников
« 17 » марта 2016 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической ценности диссертации Харузиной Ольги Владимировны «Оценка эффективности хирургического лечения синдрома диабетической стопы и атеросклероза сосудов нижних конечностей в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска», представляемой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – хирургия и 14.01.05 – кардиология.

Актуальность работы

Синдром диабетической стопы (СДС) и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОАНК) относятся к сосудистой патологии, приводящей к возможному развитию трофических язв и гангрены конечностей. В настоящее время, по данным европейских исследований, при критической ишемии количество высоких ампутаций конечностей колеблется от 25 до 90% случаев. Количество летальных исходов в ближайшие 5 лет после большой или малой ампутации достигает 50%. Актуальность проблемы обусловлена высокой инвалидизацией лиц работоспособного возраста, тяжестью течения, возможным сочетанным поражением и прогрессированием хронической ишемии нижних конечностей.

Следует отметить, что все оперированные больные, как с синдромом диабетической стопы, так и с облитерирующим атеросклерозом, до и после операции наблюдаются у хирурга поликлиники, т.е. амбулаторный этап, включающий клинично-инструментальное и лабораторное обследование пациента, а также послеоперационное наблюдение и лечение больных является прерогативой хирурга поликлиники. При этом четких критериев эффективности различных видов хирургического лечения у больных с СДС и

ОАНК с учетом факторов риска атеросклероза, в том числе лейкоцитарных факторов риска, на амбулаторном этапе нет. Не проводится оценка кардиоваскулярных факторов риска больных с хронической артериальной ишемией после реваскуляризации на амбулаторном этапе, в том числе и для оценки эффективности хирургического лечения и прогнозирования осложнений.

Диагностика и профилактика атеросклероза, основанная на выявлении и коррекции традиционных факторов кардиоваскулярного риска, имеет решающее значение в предотвращении ряда фатальных событий, таких как инфаркта миокарда, мозгового инсульта, ампутации конечности и т.д. Однако, несмотря на наличие различных методов диагностики, и шкал балльной оценки рисков, прогнозирование влияния сердечно-сосудистых событий на прогрессирование течения хронической артериальной недостаточности (ХАН) в послеоперационном периоде является недостаточным. Это побудило автора изучить новые клинические факторы риска неблагоприятных исходов у больных ОАНК и СДС с использованием лабораторных критериев. В научной литературе имеются многочисленные исследования, посвященные изучению клинической роли биомаркеров патогенеза атеросклероза. К таким показателям относятся маркеры коагуляционного каскада (фибриноген, VII фактор свертывания); липидные факторы: липопротеин (а) (ЛП (а)), аполипопротеин В-100 и мелкие плотные липопротеины низкой плотности, а также увеличение липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ) и нарушение белоксинтезирующей их функции. Кроме того, в качестве маркеров, рассматриваются белки, связанные с хронической воспалительной реакцией (С-реактивный протеин и др.), синтезируемые клетками печени и лейкоцитами. В последнее время уделяется большое значение изучению повреждения сосудистой стенки самой многочисленной популяцией лейкоцитов – нейтрофилов. Их функциональная активность и продуцируемые этими клетками белково-пептидные факторы во многом определяют динамику атерогенеза. Таким образом, заявленная автором цель – улучшить результаты хирургического лечения больных СДС и атеросклерозом нижних конечностей с учетом новых лейкоцитарных маркеров воспаления и факторов кардиоваскулярного риска на амбулаторном этапе – представляется весьма актуальной междисциплинарной задачей и соответствует специальностям: 14.01.17 – хирургия и 14.01.05 – кардиология.

Связь темы диссертации с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация выполнена в соответствии с основным целевым планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России и посвящена решению одной из важных проблем амбулаторной хирургии – улучшению результатов хирургического лечения больных СДС и атеросклерозом нижних конечностей на амбулаторном этапе с учетом факторов кардиоваскулярного риска. Номер государственной регистрации темы – 11503192000.

Новизна исследования и полученных автором диссертации результатов

Автором изучено влияние традиционных и новых факторов кардиоваскулярного риска, влияющих на течение хронической ишемии нижних конечностей после хирургического лечения на поликлиническом этапе, предложены оригинальная шкала оценки эффективности хирургического лечения и лечебно-диагностический алгоритм оказания медицинской помощи больным с СДС и ОАНК.

Определена пороговая концентрация общего холестерина (ОХС), связанного с белками в супернатантной жидкости 3-х суточной смешанной культуры лейкоцитов венозной крови больных. При увеличении более 0,16 ммоль/л вероятность выявления сочетанного атеросклероза различных сосудистых бассейнов повышается в 4 раза (получено положительное решение от 28.01.2016 о выдаче патента на изобретение «Способ диагностики риска сочетанного атеросклероза у больных хронической ишемией нижних конечностей», авторы: В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, О.В. Харузина, А.В. Ронзин. Заявка № 2015118388 от 15.05.2015).

Впервые выполнена оценка динамики ЛВСЛ у больных СДС и ОАНК после оперативного лечения. Выявлено, что увеличение ЛВСЛ более 0,15 ммоль/л является прогностически неблагоприятным фактором развития кардиоваскулярных осложнений в послеоперационном периоде.

Проведенные исследования показали, что у больных ОАНК в сочетании с артериальной гипертензией выявлены более высокие значения провоспалительных маркеров (ЛВСЛ, ЛП (а), С-реактивного протеина), что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Предложена комплексная шкала оценки эффективности результатов лечения у больных с поражением артерий при СДС и ОАНК на основании данных клинических, инструментальных, лабораторных исследований (удосто-

верение на рационализаторское изобретение № 2675 от 27.05.2015), что позволило повысить точность прогноза риска послеоперационных осложнений и усовершенствовать лечебно-диагностическую тактику больных.

В послеоперационном периоде предложен алгоритм прогнозирования и выбора лечебной тактики у больных СДС и ОАНК, доказана его эффективность (удостоверение на рационализаторское изобретение № 2687 от 14.01.2016).

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В результате проведенного исследования установлены новые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (увеличение ЛВСЛ; СРП и ЛП(а), синтезируемых нейтрофилами у больных с поражением артерий нижних конечностей при СДС и ОАНК. Установлено, что ЛВСЛ снижается в результате эффективного восстановления кровотока после реконструктивных операций у больных ОАНК и не изменяется у больных СДС. Определены перспективы продолжения исследований прогностического значения указанных критериев у больных другими сосудистыми поражениями нижних конечностей, что позволит повысить эффективность хирургического лечения.

Для клинической практики предложено дополнить план диспансерного наблюдения оценкой состояния больных СДС и ОАНК после хирургического лечения с помощью разработанной шкалы, определением величины ЛВСЛ и исследованием концентрации СРП в сыворотке крови.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

В результате проведенного исследования выявлены новые прогностические факторы кардиоваскулярного риска, влияющие на прогрессирование течения атеросклероза и хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Автором разработана шкала оценки эффективности хирургического лечения и лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования и выбора лечебной тактики больных СДС и ОАНК, которые рекомендуется использовать в хирургических отделениях городских, краевых больниц, региональных и городских сердечно-сосудистых центрах.

Материалы диссертационного исследования рекомендуется включить в образовательную программу медицинских институтов, факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов по специальностям: «хирургия» и «кардиология».

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений диссертации

Достоверность результатов, и сформулированных положений и выводов диссертации подтверждена достаточным объемом исследований, выполненных с привлечением современных методов, и подвергнутых корректной статистической обработке.

Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. Выводы грамотно сформулированы, адекватны цели и задачам исследования и вытекают из полученных автором данных.

Тема диссертации соответствует заявленным специальностям: 14.01.17 – хирургия и 14.01.05 – кардиология.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению работы

Диссертация оформлена, в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 138 страницах, содержит 45 таблиц и 13 рисунков.

Структура диссертации четкая и логичная. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики группы пациентов, методов их обследования и анализа полученных данных, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка литературы. Список литературы включает 246 источников (170 – отечественных и 76 – зарубежных авторов).

Глава 1. Обзор литературы занимает 13 страниц, в главе излагаются распространенность и социальная значимость СДС и ОАНК, причины развития критической ишемии, изучение влияния традиционных и новых факторов риска течения заболевания в послеоперационном периоде и их влияние на прогрессирование хронической артериальной недостаточности. С современных позиций рассматриваются различные варианты хирургического и нехирургического лечения пациентов с СДС и ОАНК.

Глава 2. Материал и методы исследования. Хорошо представлен дизайн исследования. Дана подробная характеристика групп пациентов, методов их обследования и анализа полученных данных, в том числе и с использованием шкал оценки кардиоваскулярного риска (ИКЧ, ИМТ, SCORE и др.). Освещены виды и методы хирургического и консервативного лечения, представлена оригинальная шкала оценки эффективности хирургического лечения больных на амбулаторном этапе. Методы статистической обработки полученных результатов современные, использованы принципы математического моделирования путем создания регрессионных моделей.

Операционные характеристики оценки предложенных автором клинических критериев подтверждены построением логистических кривых и расчетом площади под кривой.

Глава 3. В данной главе отражены результаты исследования артериального кровотока больных СДС и ОАНК до и после хирургического лечения. В изучении артериального кровотока групп наблюдения были выявлены клинико-патогенетические особенности. У больных с СДС – это поражение дистального артериального русла и имеющегося у данной группы пациентов выраженного лабораторно-воспалительного синдрома, связанного с наличием трофических язв и некрозов, деформаций, периоститов и деструкцией костно-суставных структур стоп. У больных ОАНК в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) – это распространенное повреждение интимы артериальных сосудов с преимущественным поражением артерий бедренно-подколенного сегмента.

Для изучения эффективности комплексного хирургического лечения была использована разработанная оригинальная балльная шкала. В качестве критериев были использованы: дистанция безболевого ходьбы (ДБХ); стадия ХАН; трофические нарушения нижних конечностей; наличие или отсутствие пульсации артерий; линейную скорость кровотока (ЛСК), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и степень стеноза артерий по данным дуплексного сканирования (УЗДС) артерий нижних конечностей; количество лейкоцитов крови, СОЭ и ЛВСЛ. Результаты оценивали в баллах: низкая эффективность составила 0 – 13, средняя – 14 – 23, высокая – 24 – 33.

Низкая эффективность хирургического лечения отмечена в группе больных СДС, медиана составила 11 (7,7; 14) баллов; средняя эффективность – с ОАНК в сочетании с СД 2 типа, медиана – 22 (20; 23) балла; высокая эффективность наблюдалась у больных ОАНК без АГ, медиана – 26 (25; 28) баллов и у больных ОАНК в сочетании с АГ, медиана составила 25 (21; 26) баллов.

Глава 4 посвящена изучению традиционных и новых лейкоцитарных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний больных с ХАН. При проведении многофакторного анализа у больных с ХАН было установлено негативное влияние традиционных и новых факторов риска на течение заболевания, в том числе СД 2 типа, наличие сочетанного атеросклеротического поражения нескольких артериальных бассейнов, АГ и ассоциированной с ней ГЛЖ, курения, увеличения ИМТ, гиперхолестеринемии, увеличения СРП в крови, других острофазовых тестов и ЛВСЛ, обусловленной синтезом лейкоцитами ЛП(а) и СРП. Наиболее значимым фактором уменьшения дистанции безболевого ходьбы оказался

новый критерий – увеличение ЛВСЛ.

Течение заболевания в послеоперационном периоде имело зависимость от наличия АГ. У пациентов с ОАНК в сочетании с АГ окклюзионные послеоперационные осложнения наблюдались в 18,5% случаев, летальность в течение года составила 14,8%. У больных ОАНК без АГ окклюзионные послеоперационные осложнения наблюдались в 8,8% случаев, летальность в течение года составила 6,8%.

Глава 5. Прогнозирование течения ХАН нижних конечностей больных СДС и ОАНК после хирургического лечения на амбулаторном этапе. В данной главе автор в сравнительном аспекте до и после хирургического лечения представила результаты изменений качества жизни (опросник SF-36) и анализа влияния факторов кардиоваскулярного риска. Изучение показателей качества жизни продемонстрировало межгрупповые различия, обусловленные влиянием вышеперечисленных факторов риска и эффективностью выполненного оперативного вмешательства.

Полученные данные оценки эффективности лечения позволили сформировать 3 группы больных, различающиеся по прогнозу течения заболевания в послеоперационном периоде на основании комплексной клинической оценки статуса больного с учетом наиболее значимых факторов риска, – концентрации ОХС, величины ЛВСЛ, а также наиболее значимых показателей критерия качества жизни (РН – физический компонент здоровья и MN – психологический компонент здоровья).

В дальнейшем на основании стратификации больных по прогностическим факторам кардиоваскулярного риска и эффективности хирургического лечения был предложен лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования течения атеросклероза и ХАН у больных СДС и ОАНК на амбулаторном этапе. Установлено высокое прогностическое значение включенных в алгоритм факторов риска, подтверждена эффективность рекомендованных лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от выделенной группы риска осложнений течения заболевания в послеоперационном периоде.

Больным с очень высоким риском прогрессирования течения атеросклероза и ХАН рекомендован ежемесячный осмотр ангиохирурга с плановой лабораторной диагностикой биохимических показателей (концентрации ОХС, глюкозы, величины ЛВСЛ) и УЗДС артерий нижних конечностей с определением ЛПИ. При нарастании критической ишемии рекомендуется госпитализация в стационар хирургического профиля для проведения брюшной аортоартериографии и последующего оперативного лечения.

Больным с высоким риском прогрессирования течения атеросклероза и ХАН рекомендован осмотр ангиохирурга каждые 3 месяца с мониторингом лабораторных биохимических показателей (концентрации ОХС, глюкозы, величины ЛВСЛ), проведение УЗДС артерий ног, определение ЛПИ. При выявлении гемодинамически значимых стенозов – госпитализация в сосудистое отделение для выполнения возможных повторных реваскуляризирующих операций.

Больным с умеренно высоким риском прогрессирования течения атеросклероза и ХАН рекомендован осмотр хирурга каждые 6 месяцев и проведение консервативного лечения в условиях хирургического дневного стационара с плановым обследованием концентрации ОХС, глюкозы, величины ЛВСЛ, выполнением УЗДС артерий нижних конечностей и определение ЛПИ.

Таким образом, в данной работе показана общая закономерность течения атеросклероза и ХАН при СДС и ОАНК, изучен вклад традиционных и новых факторов риска, установлено высокое прогностическое значение СД 2 типа, АГ, ЛВСЛ. Проведена оценка эффективности хирургического лечения с использованием комплексной шкалы баллов на амбулаторном этапе, разработан лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования течения атеросклероза и ХАН в послеоперационном периоде.

Обсуждение диссертации написано автором в традиционном стиле, возможно более правильно было бы его назвать – заключением; кратко обобщает и суммирует данные глав собственных исследований, обосновывая формулируемые автором выводы работы.

Выводы и практические рекомендации работы сформулированы автором детально и четко, полностью соответствуют содержанию и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

При изучении работы возникло ряд вопросов:

1. Какие выводы сформулированы на 1 и 2 задачи исследования?
2. Почему была использована шкала SCORE для стратификации риска у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза и у больных с сахарным диабетом?
3. Данные, полученные авторами об участии С-реактивного белка, общего холестерина как факторов, предсказывающих осложнения, являются предпосылками для широкого применения статинов, учитывая их плеотропные свойства в указанных группах пациентов в максимально переносимых дозах, однако из работы не совсем понятно, как часто и в каких дозах использовались эти препараты в обследованных группах?

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Харузиной О.В. не отмечено, имеющиеся вопросы не влияют на достоинства данного исследования и не носят принципиального характера.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 10 научных, из них 7 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России (6 статей в российских журналах, 1 статья в зарубежном научном журнале), 11 работ в Международных, Всероссийских и местных изданиях, материалах съездов и конференций. Получены положительное решение о выдаче патента на изобретение и два удостоверения на рационализаторское предложение.

Заключение

Диссертация Харузиной О.В. «Оценка эффективности хирургического лечения синдрома диабетической стопы и атеросклероза сосудов нижних конечностей в зависимости от факторов кардиоваскулярного риска», представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Харузина Ольга Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – хирургия и 14.01.05 – кардиология.

Отзыв обсужден на совместном заседании кафедр хирургических болезней №1, терапии ИПО, доказательной медицины и клинической фармакологии ИПО государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №1 от 15.03.2016 г.).

Заведующий кафедрой хирургических болезней №1
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Макаров Игорь Валерьевич

Заведующий кафедрой терапии ИПО
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Лебедев Петр Алексеевич

Заведующий кафедрой доказательной медицины
и клинической фармакологии ИПО
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Шпигель Александр Семенович

Контактная информация:

Адрес: 443099, Российская Федерация,

г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Телефон: +7 (846) 332-16-34,

Официальный сайт: <http://www.samsmu.ru>,

e-mail: info@samsmu.ru

