

ОТЗЫВ

официального оппонента Бреговского Вадима Борисовича, доктора медицинских наук, врача кабинета «Диабетическая стопа» СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1», СПб территориальный диабетологический центр, г. Санкт-Петербург, на диссертационную работу **Комелягиной Елены Юрьевны** на тему «Синдром диабетической стопы: клинико-морфологические особенности и персонафицированная тактика лечения», представленную к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология. Медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике синдрома диабетической стопы сохраняется ряд вопросов, требующих своего дальнейшего изучения и осмысления с целью оптимизации подходов к лечению этого осложнения. В частности, до настоящего времени не разрешена проблема прогнозирования исходов течения язвенных дефектов при этом осложнении, а также оценка предполагаемых сроков заживления. В данном аспекте, следует отметить, что в практическое здравоохранение в последние годы широко внедрен междисциплинарный подход к ведению этих пациентов, в основе которого лежит стратификация пациентов по состоянию магистрального кровотока, глубине поражения и наличию и тяжести раневой инфекции. Между тем, публикаций по анализу исходов язвенных дефектов с учетом внедренных стандартов оказания помощи очень мало. Учитывая тот факт, что синдром диабетической стопы продолжает оставаться основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей, а пациенты с наличием язвенных дефектов нижних конечностей получают лечение в течение длительного времени, что значительно снижает их качество жизни, очевидно, что есть факторы, нуждающиеся в дополнительном углубленном изучении. В этой связи, обращает на себя внимание, что практически нет работ, анализирующих

патоморфологические особенности диабетических язв в их взаимосвязи с клиническими проявлениями, и, главное, с динамикой раневого процесса.

Продолжает оставаться дискутабельной проблема применения дополнительных методов местного лечения. В этой связи, следует отметить, что данные по применению адъювантных средств местного лечения противоречивы и не позволяют в достаточной степени аргументировать целесообразность их применения.

С учетом вышеизложенного, тема диссертационной работы Комелягиной Елены Юрьевны является своевременной, актуальной и представляет несомненный научно-практический интерес.

Научная новизна исследования

На основании полученных результатов автором предложена новая концепция персонализации лечения больных с синдромом диабетической стопы. В основе разработанного новаторского предложения лежат различия в патоморфологических характеристиках язвенных дефектов при этом осложнении. Выявленные особенности нашли свое выражение в идентификации двух различных фенотипов хронических ран. Определен молекулярный профиль каждого фенотипа.

Для описания соотношения грануляционной ткани к некрозу и фиброзу в язвенных дефектах впервые предложено рассчитывать коэффициент репарации - объективный показатель, количественно характеризующий репарационный потенциал язвенного дефекта.

Диссертантом впервые предложено оценивать прогноз для заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы по уровню экспрессии ядерного белка Ki67, который отражает процент активно делящихся клеток и широко применяется для определения прогноза при ряде онкологических заболеваний.

Доказанная зависимость исходов лечения язвенных дефектов от морфологических фенотипов обосновывает дифференцированный пациент-ориентированный выбор лечебных мероприятий при этом осложнении.

Автором изучены на большом клиническом материале результаты лечения пациентов с синдромом диабетической стопы, обратившихся за специализированной амбулаторной помощью. Это позволило определить предикторы заживления и отсутствия заживления, а также факторы, влияющие на скорость эпителизации язвенных дефектов стоп у пациентов с сахарным диабетом.

Впервые в амбулаторных условиях изучена эффективность применения эпидермального фактора роста при комплексной местной терапии язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы и, с учетом их патоморфологических особенностей, установлена нецелесообразность амбулаторного применения этого вида лечения.

Обоснованность научных положений. Практическая значимость работы.

Сформулированные научные положения обоснованы анализом клинических наблюдений 503 пациентов с язвенными дефектами при синдроме диабетической стопы с использованием современных методов инструментальной, лабораторной и морфологической диагностики.

На основании проведенного анализа автором дана комплексная оценка эффективности специализированной помощи пациентам с синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе. Приведен анализ частоты встречаемости различных форм синдрома диабетической стопы, исходов язвенных дефектов, и влияющих на них факторов. Продемонстрирована высокая эффективность дифференцированного подхода и своевременности оказания специализированной помощи пациентам с различными формами синдрома диабетической стопы.

Проведенное автором исследование позволило предложить новые маркеры заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы. Даны практические рекомендации по дифференцированному ведению таких ран, включая показания к направлению к смежным специалистам.

Результаты, полученные в исследовании, показывают целесообразность внедрения разработанного автором алгоритма персонализации терапии язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, основанного на их морфологических фенотипах.

Достоверность и новизна научных положений

Достоверность и новизна научных положений, изложенных автором в диссертационной работе, подтверждена анализом большого массива клинических наблюдений, а также проработанным критериям включения и исключения.

Диссертационная работа не противоречит фундаментальным данным, опубликованным в современной литературе, однако решает принципиально новые задачи исследования.

Совокупность выдвинутых автором для публичной защиты научных положений обладает внутренним единством.

Достоверность выводов и результатов диссертации обеспечена использованием в качестве теоретической и методологической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению особенностей течения язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы.

Оригинальность работы определяет комплексный подход к проблеме заживления хронических язвенных дефектов с углубленным изучением их патоморфологических особенностей.

К преимуществам работы следует отнести выявление новых предикторов исходов течения язвенных дефектов, в частности Ki67 и коэффициента репарации, для которого определены пороговые значения.

Достоверность полученных результатов подтверждена многокомпонентным статистическим анализом, четко показавшим, что значимые различия в морфологических характеристиках язвенных дефектов определяют прогноз их течения.

Следует отметить, что автором разработаны принципиально новые подходы к оценке состояния язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, предложена математическая формула для оценки репарационного потенциала хронических ран и, в соответствии с этим, определения способа дальнейшего лечения пациента с нейропатической формой синдрома диабетической стопы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа Комелягиной Е.Ю. на тему: «Синдром диабетической стопы: клинико-морфологические особенности и персонифицированная тактика лечения» представляет собой завершенное научное исследование, построенное по классическому образцу. Работа содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. Изложена на 205 страницах машинописного текста, наглядно иллюстрирована 31 рисунком, содержит 55 таблиц, которые в должной мере помогают восприятию результатов исследования. Библиография включает 203 источника литературы (из них 21 отечественный и 182 зарубежных).

Во введении раскрыта актуальность, научная ценность, новизна и степень разработанности изучаемой проблемы, цель и задачи диссертации, практическая значимость работы, методология исследования, основные положения, выносимые на защиту. Цель и задачи исследования сформулированы четко, логично и направлены на решение основных

вопросов проблемы персонификации лечения язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы.

Глава 1. Обзор литературы. В первой главе подробно и всесторонне проведен анализ опубликованных данных по теме диссертации. Детально раскрыта медико-социальная значимость проблемы синдрома диабетической стопы. Представлен не только современный взгляд на подходы к лечению осложнения, но и изложена эволюция формирования представлений о лечении трофических язв. Подробно описаны особенности заживления хронических ран, механизмы стагнации раневого процесса. Большое внимание уделено проблеме теоретических возможностей местной терапии хронических раневых дефектов, с детальным анализом доказательной базы ее эффективности и нерешенных проблем. В отдельном разделе изложена роль факторов роста в локальной терапии хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы. Автор показал различные данные по этому вопросу, что является дополнительным подтверждением актуальности выбранной темы. Обзор читается легко и воспринимается как монография.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

Работа основана на анализе амбулаторных карт 503 пациентов с язвенными дефектами при синдроме диабетической стопы. Представлена многокомпонентная структура работы. Исследование носило комплексный характер с наличием ретроспективной, проспективной и интервенционной частей. Для каждого из компонентов работы были определены цели и задачи. В главе подробно описана исследуемая когорта, представлены методы оценки состояния нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы, иммуногистохимические методы анализа образцов. Приведены принципы оказания специализированной помощи этим пациентам. Описаны методы статистической обработки данных.

Глава 3. Результаты собственных исследований.

Глава разделена на две части: в первой автор анализирует эффективность амбулаторного лечения больных с синдромом диабетической

стопы. В этом разделе подробно рассматриваются исходы лечения язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, исследуются клинические факторы, влияющие на исходы лечения. Делается справедливое заключение о необходимости поиска новых параметров, оказывающих влияние на заживление хронических язвенных дефектов и его сроки. Вторая часть посвящена изучению морфологических характеристик язвенных дефектов с разными исходами. Раздел очень интересный, так как демонстрирует, что при прочих равных условиях исход течения язвенного дефекта будет определяться соотношением грануляций к фиброзу и некрозу в образце и репарационным потенциалом грануляционной ткани. В результате анализа автор формулирует принципиально новую концепцию ведения пациентов с этим осложнением.

Глава 4. Использование факторов роста в лечении язвенных дефектов в амбулаторной практике.

В разделе 4.1. этой главы приводятся результаты сравнительного анализа применения плазмы, обогащенной факторами роста в качестве местного лечения язвенных дефектов. Раздел 4.2. основан на субанализе эффективности применения внутрираневого инъекций эпидермального фактора роста в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы в амбулаторной практике и морфологическом анализе образцов язвенных дефектов пациентов, которым вводился препарат.

В **заключении** анализируются полученные в работе данные, подводятся итоги, дается обоснование предложенной новой концепции и модификации алгоритма местного лечения язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы.

Сведения о публикациях по теме диссертации

Диссертация в достаточной степени представлена в литературе: опубликовано 20 печатных работ, из них 16 входят в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для

опубликования результатов диссертационных работ, а 4 публикации в изданиях, входящих SCOPUS, Web of Science, PubMed. Опубликованные работы полностью отражают основные результаты диссертационного исследования. Кроме того, по результатам работы оформлен патент «Способ определения прогноза заживления раневого дефекта при синдроме диабетической стопы».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует тексту диссертации и содержит все основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Замечания к диссертации

Принципиальных замечаний по работе нет.

При изучении работы возникли некоторые уточняющие вопросы:

1. Одним из критериев включения в исследование эффективности аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами, было сокращение размеров раны менее чем на 50% за 4 недели стандартного лечения. Почему были выбраны именно эти величины, а не, например, 30% за 4 недели?
2. Как Вы считали длительность периода до момента обращения за специализированной помощью, с учетом того, что в большинстве случаев пациент на приеме не может сказать, когда появилась язва стопы?
3. Несмотря на то, что в Ваше исследование не включались язвенные дефекты при стопе Шарко, как Вы думаете, относятся ли выявленные закономерности заживления и его предикторы к язвам у этой категории пациентов?

Поставленные вопросы не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Комелягиной Елены Юрьевны на тему «Синдром диабетической стопы: клинико-морфологические особенности и персонафицированная тактика лечения», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.19. - Эндокринология. Медицинские науки, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которого имеют важное научно-практическое значение для современной эндокринологии.

В исследовании Комелягиной Елены Юрьевны решена важная научная проблема – разработан алгоритм персонафицированного лечения, основанный на оценке морфологических фенотипов язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, а также обоснованности выводов диссертационная работа Комелягиной Елены Юрьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановления Российской Федерации №1024 от 28.08.2017 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19.- Эндокринология. Медицинские науки.

Официальный оппонент

Врач-эндокринолог кабинета
«Диабетическая стопа»
СПб территориального
диабетологического центра
СПб ГБУЗ ГКДЦ №1
г. Санкт-Петербург,
доктор медицинских наук

Бреговский
Вадим Борисович

« 06 » сентября 2023г.

Подпись доктора медицинских наук, врача кабинета «Диабетическая стопа»
СПб территориального диабетологического центра СПб ГБУЗ ГКДЦ №1
Бреговского Вадима Борисовича заверяю:

Отдел кадров Санкт-Петербургского
государственного бюджетного
учреждения здравоохранения
«Городской консультативно-диагностический центр №1»

Наталия отделе кадров
06.09.2023



Кернер Е.И.

Санкт-Петербургское Государственное Бюджетное Учреждение
Здравоохранения «Городской консультативно-диагностический центр №1»
Адрес: 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса 10, литера А
8 (812) 655-39-39
email: gkdc1@zdrav.spb.ru
web-сайт: <https://gkdc1.ru/>