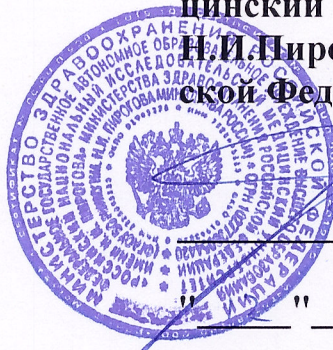


"Утверждаю"

**Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава Российской Федерации**



Д.В. Ребриков

Сеняков 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Комелягиной Елены Юрьевны на тему: "Синдром диабетической стопы: клинкоморфологические особенности и персонафицированная тактика лечения", представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. - Эндокринология.

Актуальность темы диссертационной работы

Синдром диабетической стопы является не только распространенным, но и очень инвалидизирующим осложнением сахарного диабета любого типа. По этой причине к поиску подходов для оптимального лечения данного осложнения приковано внимание не только эндокринологов, но и специалистов различного профиля. Междисциплинарный подход к ведению больных с синдромом диабетической стопы позволил значительно снизить не только частоту высоких, но и малых ампутаций нижних конечностей, что, несо-

менно, является важнейшим достижением в лечении данного осложнения сахарного диабета. Тем не менее, несмотря на имеющиеся успехи, синдром диабетической стопы по-прежнему лидирует среди причин не травматических ампутаций нижних конечностей, к которым часто приводят длительно незаживающие хронические раны.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в течение первых трех месяцев стандартного лечения эпителизируются не более 20-30% язвенных дефектов. В остальных же 70-80% случаев сроки заживления составляют год и более, а часть язвенных дефектов практически вообще не отвечает на проводимое консервативное лечение. Причины различий в сроках их заживления пока не до конца понятны, что диктует необходимость поиска маркеров, влияющих на репарацию. Изучение патоморфологических особенностей язвенных дефектов при СДС, выявление возможных различий в их морфологических и молекулярных характеристиках, определение иммуногистохимических параметров, несомненно, могут расширить понимание причин медленного заживления ран и неэффективности консервативной терапии у части больных. К сожалению, в доступной литературе подавляющее большинство работ, посвященных морфологии репаративных процессов хронических ран, в том числе при СДС, имеет экспериментальный характер и выполнены на животных, что не позволяет в полной мере соотносить их результаты с реальной клинической практикой. В настоящее время дифференцированный подход к лечению больных с синдромом диабетической стопы небезосновательно строится на результатах оценки состояния магистрального кровотока в артериях нижних конечностей. Однако среди пациентов с сопоставимым состоянием параметров магистрального кровотока отмечается необъяснимая значительная вариабельность в исходах течения язвенных дефектов стоп. Учитывая данное обстоятельство, поиск морфологических и иммуногистохимических маркеров, влияющих на сроки заживления язвенных дефектов у больных сахарным диабетом, является одним из ведущих направлений в успешном лечении синдрома диабетической стопы.

Эффективность предлагаемых инновационных средств местного лечения язвенных дефектов по-прежнему вызывает много вопросов, а целесообразность адьювантных методов терапии в алгоритме лечебных мероприятий при СДС является поводом для дискуссий. Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, поиск надежных маркеров для разработки персонафицированной терапии данного осложнения сахарного диабета является одним из приоритетных направлений современной диабетологии.

В связи с вышеизложенным, цель исследования диссертационной работы Комелягиной Елены Юрьевны - разработка персонафицированной тактики оказания амбулаторной специализированной помощи больным с язвенными дефектами при синдроме диабетической стопы с использованием клиникo-морфологических подходов, безусловно, является актуальной и представляет большой научно-практический интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Комелягиной Е.Ю. впервые в Российской Федерации на большом клиническом материале проанализированы результаты лечения пациентов с синдромом диабетической стопы и определены предикторы заживления и отсутствия заживления ран, что позволило ей идентифицировать два морфологических фенотипа язвенных дефектов, различающихся по соотношению грануляционной ткани, фиброза, некроза и молекулярному профилю. Автором убедительно доказано, что сроки эпителизации раны и тактика ее лечения зависят от принадлежности язвенного дефекта к одному из морфологических фенотипов. Предложенный Комелягиной Е.Ю. и убедительно обоснованный подход к лечению язвенного дефекта в зависимости от его морфологического

фенотипа имеет патент «Способ персонификации терапии язвенного дефекта при синдроме диабетической стопы». Диссертантом впервые разработан расчет коэффициента репарации для описания морфологической характеристики язвенного дефекта и оценки его репарационного потенциала, который также защищенный патентом "Способ определения прогноза заживления раневого дефекта при синдроме диабетической стопы».

Автором убедительно доказана высокая прогностическая ценность, определяющая исходы и сроки заживления ран, таких показателей, как уровни экспрессии ядерного белка Ki67 (маркер пролиферации) и CD34 (маркер стволовой клетки и ангиогенеза).

Комелягиной Е.Ю. установлена нецелесообразность назначения факторов роста в качестве местной дополнительной терапии хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, как не имеющих преимуществ по сравнению со стандартной терапией.

Таким образом, результаты исследований, представленных в диссертационной работе Комелягиной Е.Ю., оптимизируют и значимо дополняют действующие рекомендации по местному лечению язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Диссертационная работа Комелягиной Е.Ю. имеет не только высокую научную, но и очень значимую практическую ценность. При широком внедрении в клиническую практику разработанной автором методологии лечения язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы позволят существенно сократить сроки заживления язвенных дефектов, частоту их рецидивов и ампутаций нижних конечностей. Согласно полученным данным, заживление хронической раны и скорость этого процесса зависят от ее репарацион-

ного потенциала, пролиферативной активности грануляционной ткани, определяемой по уровню экспрессии ядерного белка Ki67 и наличию в ране клеток, экспрессирующих маркеры стволовых клеток: CD34 и ALDH1. Автором убедительно доказана информативность и прогностическая значимость этих маркеров, а также необходимость проведения морфологических исследований для планирования персонализации терапии у каждого конкретного пациента. В результате проведенного Комелягиной Е.Ю. исследования было убедительно идентифицировано два морфологических фенотипа ран, различающихся по указанным выше параметрам. Морфологический фенотип 1 вида с высокими репарационным потенциалом ран и пролиферативной активностью грануляционной ткани и морфологический фенотип 2 вида с низким репарационным потенциалом, невысокой пролиферативной активностью грануляционной ткани и отсутствием в ране клеток, экспрессирующих маркеры стволовых. Идентифицировав морфологический фенотип раны, врач, следуя модифицированному автором алгоритму ведения пациентов с язвенными дефектами при синдроме диабетической стопы, назначает персонализированную терапию и осуществляет ее коррекцию в зависимости от получаемых в процессе наблюдения данных. В зависимости от полученных результатов, рекомендуется продолжение консервативного лечения, либо хирургическое вмешательство. Очень важное практическое значение имеет установленная Комелягиной Е.Ю. нецелесообразность назначения факторов роста в качестве местной дополнительной терапии хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, как не имеющих преимуществ по сравнению со стандартной терапией. Полученные автором результаты позволяют сконцентрировать усилия и средства на стандартной терапии с доказанной эффективностью, не теряя время на необоснованные ожидания от выше указанных препаратов.

Важное значение для практического здравоохранения имеет комплексная оценка эффективности специализированной помощи пациентам с синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе. Впервые на большом

количестве клинических данных проведен подробный анализ частоты встречаемости различных форм СДС, исходов язвенных дефектов, факторов, влияющих на них. Продемонстрирована высокая эффективность дифференцированного подхода и своевременности оказания специализированной помощи пациентам с различными формами этого осложнения

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационное исследование базируется на анализе достаточного объема клинического материала, использования современного сертифицированного оборудования, применения адекватных методов статистического анализа. Достаточное количество таблиц и рисунков, представленных в работе, позволяет получить полное и наглядное представление о ходе анализа научных данных.

Положения, выносимые на защиту диссертации, а также выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и проведенного обсуждения.

По результатам диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 17 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации. 4 публикации в изданиях, входящих в систему SCOPUS Web of Science.

Основные положения диссертационного исследования доложены в виде устных сообщений на 10 крупных отечественных и зарубежных форумах. На 26 Европейском конгрессе по изучению ран - получена первая премия за устное выступление (Бремен, Германия; 2016 г.)

**Рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы**

Практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Комелягиной Е.Ю., заслуживают широкого внедрения в работу врачей, занимающихся лечением язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы.

Так, автором доказано, что пациентам со сниженной динамикой сокращения размеров язвенных дефектов ($< 50\%$ от первоначального размера через 4 недели от начала лечения) для определения прогноза исхода язвенного дефекта целесообразно выполнять комплексную оценку клинкоморфологических параметров. Указанное исследование проводится только при отсутствии признаков инфекции (системной или местной) в условиях адекватного магистрального кровотока.

Морфологическая оценка состояния язвенного дефекта заключается в анализе репарационного потенциала хронической раны, который оценивается по соотношению грануляционной ткани к некрозу и фиброзу. Для этой цели автор предлагает рассчитывать коэффициент репарации. Заслуживает внимания рекомендация использовать для прогноза заживления уровень экспрессии Ki67, параметра широко используемого в онкологии, но впервые продемонстрировавшего свою высокую прогностическую значимость в отношении заживления хронических ран у больных с синдромом диабетической стопы. Пациентам с высоким репарационным потенциалом (морфологический фенотип 1) рекомендовано продолжать консервативное лечение, так как вероятность заживления язвенного дефекта у них достаточно высока (95%). При низком репарационном потенциале хронической раны (морфологический фенотип 2) шансы заживления в результате проводимого лечения не выше 12%. Для заживления раны им потребуется хирургическое вмешательство. Его объем и вид обсуждаются с хирургами в рамках междисциплинарного взаимодействия. Задача лечащего врача в подобной ситуации заключается в направлении пациента к смежным специалистам в максимально короткие сроки.

Полученные Комелягиной Е.Ю. результаты исследования могут и должны быть включены в обучающие циклы учебных программ дополнительного профессионального образования по специальности "Эндокринология". Материалы диссертации целесообразно использовать в учебных мероприятиях в виде интерактивных учебных модулей, методических рекомендаций, мастер-классов.

Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору завершить работу научно обоснованными выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертационное исследование изложено в традиционном стиле, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, использование факторов роста в лечении язвенных дефектов в амбулаторной практике), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы.

Введение диссертации состоит из описания актуальности и степени разработанности темы исследования, четко сформулированной цели, соответствующих ей задач и положений, выносимых на защиту. Представлена научно-практическая значимость работы, приведены данные об опубликованных работах и апробации.

Первая глава посвящена обзору литературы по рассматриваемой проблеме, где подробно изложено не только современное состояние вопроса, но и дана историческая справка развития темы.

В главе "Материалы и методы исследования" дано описание структуры работы, клиническая характеристика обследуемой когорты обозначением

критериев включения/невключения в исследование, подробно описаны применяемые методики.

Третья глава состоит из двух частей: анализа амбулаторного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы и морфологических особенностей язвенных дефектов у пациентов с синдромом диабетической стопы.

В четвертой главе приведены результаты интервенционного исследования по применению плазмы, обогащенной тромбоцитами в местном лечении язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы и по оценке эффективности применения эпидермального фактора роста в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы в амбулаторной практике.

Заключение содержит резюме диссертационной работы с подробным анализом, полученных результатов.

Работа изложена на 205 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 рисунками, содержит 55 таблиц. Список литературы включает 203 наименований работ, из них 21 отечественных авторов, 182 – зарубежных авторов.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по дальнейшему использованию диссертационной работы

Материалы диссертации включены в учебный процесс кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России: лекционные и практические занятия для подготовки ординаторов, учебные планы циклов повышения квалификации врачей-специалистов.

Материалы диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения диабетической стопы ГБУЗ "Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы".

Основные положения диссертационной работы, ее результаты и выводы могут быть рекомендованы для внедрения в работу специализированных лечебных учреждений, занимающихся проблемами язвенных дефектов у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний и вопросов по представленному диссертационному исследованию нет.

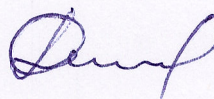
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Комелягиной Елены Юрьевны на тему: "Синдром диабетической стопы: клинико-морфологические особенности и персонафицированная тактика лечения", представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. - Эндокринология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований решена актуальная научная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения- разработан принципиально новый подход к персонафицированной тактике лечения язвенных дефектов у больных сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям п.9 Положения " О присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 18.03.2023 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. - Эндокринология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2023/09/01 от «11» сентября 2023 г.).

Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор



И.Ю. Демидова

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Контактные данные:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г.Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон: 8 (495) 434-03-29

Электронная почта: rsmu@rsmu.ru

Сайт: www.rsmu.ru

Подпись и контактные данные доктора медицинских наук Демидовой Ирины Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России
кандидат медицинских наук



О.М. Демина