

ОТЗЫВ

официального оппонента Дербенева Валентина Аркадьевича, доктора медицинских наук, профессора ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России на диссертационную работу Луценко Юрия Григорьевича на тему «Обоснование тактики дифференцированного лечения больных сахарным диабетом с язвенно–некротическими поражениями нижних конечностей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 – хирургия (медицинские науки)

Актуальность. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2035 году на планете количество больных сахарным диабетом увеличится до 592 млн. человек. Синдром диабетической стопы (СДС) встречается у 20–80% пациентов в возрасте от 22 до 78 лет. Риск ампутации нижних конечностей у пациента сахарным диабетом в результате развития гнойно-некротических осложнений СДС в 23 раза выше, чем у здорового человека. Актуальность медико-социальной проблемы сахарного диабета связана с высокой прогрессирующей распространенностью, инвалидизацией и возрастающей смертностью этих больных. Около 40–60% всех выполняемых не-травматических ампутаций производится у пациентов сахарным диабетом. Чаще всего осложнениям СДС предшествуют язвенные поражения. Длительно незаживающие язвы или раны становятся причиной развития гнойно-воспалительных осложнений, повторных госпитализаций и оперативного лечения. В результате хирургического лечения у больных с диабетическими язвами стоп остаются различные раневые дефекты, которые переходят в длительно незаживающие язвы. Несмотря на определенные успехи и достижения в изучении патогенеза СДС, механизмы репарации при этом заболевании изучены недостаточно

В настоящее время в клинической практике используются различные способы, методы и методики лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы такие как, гипербарическая оксигенация, терапия отрицательным давлением (NPWT, VAC-therapy), лазеротерапия, ис-

Вх. № 58-11/2
от «01» 12 2015 г.

пользование гидрохирургических технологий, применение факторов роста. Независимо от прилагаемых усилий, процент высоких ампутаций и летальность у данной группы пациентов остаются значимыми. Многие вопросы дальнейшего совершенствования методов лечения данной категории больных могут решаться путем разработки новых технологий и использования современных достижений науки.

Следовательно, тематика диссертационной работы Луценко Ю.Г. актуальна, представляет клинический и научный интерес и требует многогранных подходов в своём решении.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций. Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов в различных условиях. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными данными. Статистическая достоверность основных положений работы, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлена достаточным количеством клинических наблюдений и использованием широкого арсенала современных клинико-инструментальных методов исследования.

В основу работы положены результаты обследования и лечения 782 больных с синдромом диабетической стопы, которые были разделены на 4 группы: первую группу составили 134 человека, для лечения которых применялась система VAC-дренирования, во вторую группу включено 142 пациента, у которых применялась ультразвуковая кавитация во время хирургической обработки ран, третью группу составили 254 больных, для лечения которых применяли лазеротерапию и озонотерапию, в четвертой группе (контрольной), состоящей из 252 пациентов, применялись стандартные схемы лечения.

Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, взаимосвязью выводов и поставлен-

ных задач. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо вопроса и отвечают цели и задачам исследования.

Научная новизна результатов исследования. Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Впервые изучены морфогенетические особенности диабетических язв в зависимости от методов физического воздействия (VAC-терапия, УЗ-кавитация и лазеро-, озонотерапия), включенных в лечебные программы. Автору удалось обосновать возможность применения гиполипидемической терапии, включающей умеренные/высокие дозы статинов и урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных диабетической стопой. Доказана патогенетическая роль факторов роста VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β и иммунорегуляторных цитокинов INF γ , IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-10 в механизмах воспалительно-репаративных процессах у пациентов с СДС. В диссертационной работе показана взаимосвязь изученных факторов роста и иммунорегуляторных цитокинов в дисбалансе метаболических нарушений, тканевого гомеостаза и нарушений кровообращения при СДС, а также в процессах ангиогенеза, митогенеза и фиброгенеза.

В диссертации разработана математическая модель прогнозирования исхода лечения и нейросетевая модель прогнозирования послеоперационных осложнений у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей.

Доказана эффективность патогенетического подхода в выборе лечебных программ, что подтверждено сокращением средней продолжительности стационарного лечения в группе с VAC-терапией, УЗ-кавитацией и лазеро-, озонотерапии.

Значимость для науки и практики. В диссертационной работе Луценко Ю.Г. установлена роль наиболее значимых предикторов формирования, течения и исходов раневого процесса для применения дифференцированного подхода к лечению больных с синдромом диабетической стопы. Впервые разработан прогноз вероятности заживления диабетических язв с

учетом факторов роста (VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β) в зависимости от методов физического воздействия (VAC-терапия, УЗ-кавитация и лазеро-, озонотерапия) у больных с СДС. Выделены наиболее значимые предикторы развития осложнений в послеоперационном периоде: тип диабета, степень по Вагнеру, пол и тяжесть состояния пациента при поступлении.

Разработана нейросетевая модель прогнозирования послеоперационных осложнений у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей. Показана эффективность патогенетического подхода в выборе лечебных программ, что подтверждено сокращением средней продолжительности стационарного лечения в группе больных с VAC-терапией, УЗ-кавитацией и лазеро-, озонотерапии.

При применении VAC-терапии длительность стационарного лечения достоверно снизилась с $45,7 \pm 3,8$ до $29,7 \pm 3,8$ койко-дней, а процент послеоперационных осложнений - с $37,7 \pm 3,0\%$ до $9,7 \pm 2,6\%$ по сравнению с традиционным лечением.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, могут быть использованы в клинической практике хирургических стационаров, а также для преподавания в системе образования по специальностям «Хирургия», «Патологическая физиология» и «Патологическая анатомия».

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационное исследование соответствует — паспорту — научной специальности 3.1.9. Хирургия и ее формуле, а именно пунктам 1, 3, 4, 6 — изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний; 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.

Анализ диссертационного исследования. Диссертационная работа Ю.Г. Луценко построена по традиционной схеме и выполнена в соответствии с требованиями ВАК ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 314 страницах текста компьютерной верстки (275 страниц основного текста, 39 страниц указателя литературы) и включает: введение, 8 глав, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа содержит 69 таблиц и 56 рисунков, которые повышают иллюстративность материала. Список литературы включает 340 источников, в том числе 111 отечественных и 229 иностранных авторов.

Все разделы диссертации структурированы и изложены обстоятельно. Во введении Луценко Ю.Г. убедительно обосновал актуальность проблемы, сформулировал цель и задачи исследования, теоретическую и практическую значимость работы, степень достоверности и апробацию работы, изложил положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы свидетельствует о глубокой проработке изучаемой проблемы в целом, имеется достаточное число ссылок на литературные источники последних 5 лет, что дает представление о современном состоянии темы диссертации. Диссертант сделал акцент на роль цитокинов и факторов роста в эпителизации диабетических язв стопы, осветил вопросы этиологии, патогенеза и лечения СДС, представил разные подходы к выбору метода лечения диабетических язв стопы, подчеркнул нерешенные вопросы, из которых логично вытекает необходимость проведения настоящего исследования.

Во второй главе диссертации детально и четко отражены общая характеристика клинических наблюдений и методов обследования, основные направления исследования, общая структура исследования, критерии включения и исключения. Комплекс общеклинических, инструментальных, лабораторных и морфологических методов является информативным, математическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных статистических критериев, что и позволило получить обоснованные выводы.

В последующих главах излагаются собственные результаты.

Глава три посвящена изучению морфологических изменений диабетических язв у больных с СДС при использовании различных методов физического воздействия в лечебных программах. В результате доказано, что наибольшей стимулирующей эффективностью на процесс репарации диабетических язв обладает VAC-терапия, что подтверждается наибольшей степенью развития грануляционной ткани и уменьшением бактериальной обсемененности тканей ран ниже критического уровня.

В четвертой главе, посвященной реконструктивно-восстановительным операциям на сосудах нижних конечностей, автор подробно описывает характеристику выполненных операций, сроки эпителизации диабетических язв на фоне применения методов физического воздействия в лечебных программах. Результаты исследования показывают, что реконструктивные операции при синдроме диабетической стопы позволяют снизить процент инвалидизации у данной категории пациентов.

Глава пять описывает взаимосвязь влияния сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые и почечные поражения) и методов лечения на продолжительность заживления раневых дефектов и сроки стационарного лечения. В результате детального анализа автор показал тесную взаимосвязь СДС с макрососудистыми и другими микрососудистыми осложнениями диабета, а также зависимость результатов послеоперационного лечения СДС от наличия и выраженности сердечно-сосудистых и почечных нарушений

В шестой главе автор подробным образом описал изменения продукции факторов роста VEGFA, PDGF-BB, TGF β и цитокиновой системы INF γ , IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-10, показал их роль в механизмах заживления диабетических язв и установил влияние использованных методов физического воздействия на их динамику и эффективность лечения больных с синдромом диабетической стопы.

В главе семь дано описание прогностических моделей послеоперационных осложнений, исхода лечения, прогнозирование вероятности заживле-

ния диабетических язв в зависимости от типа диабета, инсулинотерапии, степени поражения по Вагнеру, сопутствующих заболеваний, тяжести при поступлении и методов физического воздействия в лечебных программах у больных с СДС. Автор показал их высокую чувствительность и хорошую специфичность.

В восьмой главе, посвященной результатам хирургического лечения больных синдромом диабетической стопой, автор подробно описал характеристику выполненных операций, послеоперационных осложнений, результаты хирургического лечения и доказал, что применение ВАК терапии, УЗ-кавитации, озono- и лазеротерапии способствует скорейшему очищению ран, сокращению площади раневых дефектов, позволяет в более короткие сроки, чем при традиционном лечении, уменьшить или ликвидировать воспалительный процесс, стимулирует развитие грануляционной ткани и ускоряет процесс эпителизации.

В разделе «Анализ полученных результатов» проведено краткое обобщение наиболее значимых результатов исследования.

По результатам диссертационной работы сформулировано 11 выводов и 9 практических рекомендаций. Выводы и практические рекомендации аргументированы, логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют задачам исследования.

По теме диссертации Ю.Г. Луценко опубликовано 35 научных работ, в том числе глава в монографии, 34 статьи в рецензируемых научных журналах, оформлено 3 рационализаторских предложения

Результаты исследования внедрены в научно-учебный процесс кафедры ФИПО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Содержание автореферата полностью соответствует основным результатам диссертационного исследования.

Замечания по работе. Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. В целом, диссертационная работа Луценко Ю.Г. заслуживает положительной оценки. Работа имеет важное клиническое (прикладное) зна-

чение. Имеющиеся стилистические и орфографические погрешности в оформлении диссертации не носят принципиального значения и не уменьшают значимости представленной работы.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующие:

1. Возможно ли улучшить результаты лечения, если применять мезенхимальные стволовые клетки, культуру фибробластов, PRP-терапию?
2. Какие еще факторы можно ввести в прогностическую модель для улучшения точности прогноза?
3. Возможно ли применять предлагаемые модели в широкой клинической практике?

Заключение. Диссертационная работа Луценко Ю.Г. на тему «Обоснование тактики дифференцированного лечения больных сахарным диабетом с язвенно–некротическими поражениями нижних конечностей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 - хирургия (медицинские науки), является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований осуществлено решение крупной проблемы современной хирургии - на основании наиболее патогенетически значимых предикторов и созданной математической прогностической модели исхода лечения была доказана необходимость применения обоснованной тактики лечения больных с синдромом диабетической стопы, что имеет важное значение для теоретической и практической медицины.

По актуальности решаемых проблем, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, выводов и практических рекомендаций диссертация Луценко Ю.Г. полностью соответствует пункту 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденно-го Постановлением Совета министров Донецкой Народной Республики № 2-13 от 27.02.2015 года (с изменениями и дополнениями), а также пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановле-

нием Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 18 марта 2023 г. N 415), предъявляемым к докторским диссертациям и ее автор, Луценко Юрий Григорьевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9 - хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина»
ФМБА России

24.11.2023г.



В.А. Дербенев

Даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных.

Ученый секретарь ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина»
ФМБА России, кандидат медицинских наук



М.И. Лазечко

Подписи доктора медицинских наук, профессора Дербенева В.А. и кандидата медицинских наук Лазечко М.И. «заверяю»:

Начальник отдела кадров ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России



М.В. Силантьева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-практический центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «НПЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина» ФМБА России), 121165, Российская Федерация, г. Москва, ул. Студенческая, 40, стр. 1, телефон 8 (495) 661-01-78, e-mail: gnc_lazmed@fmbamail.ru, сайт: <https://science.goslasmed.ru/>