

ОТЗЫВ

официального оппонента Солошенко Виталия Викторовича, доктора медицинских наук, доцента, врача-хирурга отдела термических поражений Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе на диссертацию 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

Актуальность темы диссертации

Сахарный диабет (СД) относится к категории заболеваний с неуклонными темпами роста распространенности и представляет собой угрозу за счет ранней инвалидизации и высокой смертности. Согласно данным Международной Федерации Диабета, в текущем году количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн. Одним из тяжелых и грозных осложнений сахарного диабета является развитие синдрома диабетической стопы (СДС), характеризующегося появлением у 30-80% больных хронических длительно незаживающих раневых дефектов мягких тканей стопы с присоединением инфекции и формированием язвенно-некротических дефектов. В Российской Федерации, согласно данным Государственного регистра, высокие ампутации выполняются в среднем у 6 на 1000 больных с СД. Причем, у более чем 20% больных с критической ишемией нижних конечностей на фоне СДС выполняется первичная ампутация на уровне бедра, а распространенность ишемии среди больных с СД 2-го типа до 4 раз выше, чем в общей популяции. Характер местно-воспалительной реакция в ране при СДС имеет направленность к системному распространению под влиянием факторов неспецифической и иммунной защиты клеток, участвующих в прогрессировании раневого процесса (нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов и моноцитов-макрофагов).

Вх. № 49 - 11/12
от «01» 12 2013 г.

Активация данных клеток сопровождается продукцией медиаторов воспаления – цитокинов, участвующих в регуляции защиты с провоспалительным действием (IL-1 β , IL-6, TNF α), с противовоспалительным действием (INF γ , IL-10), участвующих в регуляции иммунных реакций за счет активации, пролиферации и дифференцировки клеток лимфоцитарного ростка (TGF1 β и др.). При этом одна клетка может быть источником синтеза разных цитокинов, а также различные виды клеток могут продуцировать один и тот же цитокин.

В свете современных подходов к лечению СДС с применением иммуномодулирующей терапии особенно важным является изучение состояния цитокиновой системы как при формировании СДС в условиях дисбаланса метаболических нарушений, так и при различных вариантах хирургического лечения с активным использованием методов физического воздействия.

Тематика работы актуальна, работа базируется на исследовании больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы, методы лечения которых требуют усовершенствования. Представленная диссертационная работа Ю.Г. Луценко, по сути, решает актуальное научно-практическое задание – обосновать выбор программ хирургического лечения пациентов с диабетическими язвенно-некротическими поражениями нижних конечностей, на основании уточнения сведений о патогенезе раневого процесса (выделенных наиболее значимых прогностических предикторов раневого процесса) и созданной математической модели. Что является целью диссертационного исследования Луценко Юрия Григорьевича.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций исследования

Материалы представленной работы свидетельствуют о достаточном объеме клинического материала, применении методов статистического

анализа с использованием современных клинических и лабораторных методов исследования. Выполненное диссертантом исследование позволило решить все поставленные задачи:

1. Изучить клинические особенности структуры, формы, степени тяжести сахарного диабета у больных с синдромом диабетической стопы.

2. Исследовать морфогенез и бактериологическую картину диабетических язвенных дефектов на фоне лечения с применением методов физического воздействия.

3. Оценить клиническую эффективность реконструктивно-восстановительных операций на сосудах нижних конечностей с использованием методов физического воздействия.

4. Проанализировать комплекс клинико-патофизиологических (функциональных, биохимических) показателей состояния сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с синдромом диабетической стопы.

5. Изучить динамику патогенетически значимых показателей эндотелиальной дисфункции на основе исследования факторов роста (VEGFA, PDGF-BB, TGF- 1β) и иммунорегуляторных цитокинов (IL- 1β , TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-10) и клинико-функциональных нарушений.

6. Определить взаимосвязь между исследованными маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом диабетической стопы на фоне лечебных программ с применением методов физического воздействия.

7. Разработать математическую модель прогнозирования послеоперационных осложнений и исхода лечения язвенно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом.

8. Изучить возможность прогнозирования сроков заживления язвенных поражений стопы при использовании методов физического воздействия с учетом факторов роста (VEGFA, PDGF-BB, TGF- 1β).

9. Оценить эффективность дифференцированного подхода к выбору

патогенетически обоснованных лечебных программ, основанных на применении методов физического воздействия, у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Исходя из текста диссертации, в котором представлено достаточное количество источников изученной литературы, автором глубоко изучено современное состояние проблемы.

Достоверность полученных данных подтверждается их представлением в опубликованных работах и на конференциях. Диссертационная работа выполнена в рамках НИР кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и является фрагментом темы «Макро- и микрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа: клинико-лабораторные, инструментальные особенности и лечебная тактика» (шифр работы УН 21.02.10).

Автором впервые установлена роль наиболее значимых предикторов формирования, течения и исходов раневого процесса для применения дифференцированного подхода к лечению больных с СДС. Впервые изучены морфогенетические особенности диабетических язв в зависимости от методов физического воздействия (VAC-терапия, УЗ-кавитация и лазеро-, озонотерапия), включенных в лечебные программы. 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. Впервые продемонстрированы специфические изменения содержания VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β , INF γ , IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-10 при применении различных методов физического воздействия на заживление диабетических язв. Разработана математическая модель прогнозирования исхода лечения у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей, включающая 5 входных признаков: «Тип СД», «Тяжесть состояния пациента при поступлении», «Количество койко-дней», «Наличие

осложнений», «Инсулинотерапия», обладающая наилучшими прогностическими способностями. Диссертантом доказана эффективность патогенетического подхода в выборе лечебных программ, что подтверждалось сокращением средней длительности стационарного лечения в группе с VAC-терапией, УЗ- кавитацией и лазеро-, озонотерапией.

Достаточные по объему совокупности группы исследования, современные методы обследования, анализа, многочисленные апробационные выступления и публикации свидетельствуют о достаточной обоснованности положений и получении значимых выводов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе расширены представления о патогенезе диабетических язвенных поражениях стопы путем изучения патогенетической роли наиболее значимых предикторов в формировании, течении и исходов раневого процесса у больных с СДС. Продемонстрированы структурно-функциональные и метаболические особенности воспалительно-репаративного процесса диабетических повреждений при различных видах физического воздействия, включенных в лечебные программы. Разработана нейросетевая модель прогнозирования послеоперационных осложнений у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей. На основании проведенных расчетов параметров модели чувствительность ее составила 82,5%, специфичность – 85,1% и точность – 82,0%. Разработана для практического применения математическая модель прогнозирования исхода лечения у больных с СДС, обладающая высокой диагностической ценностью (чувствительностью – 98,8% и специфичностью – 84,4%).

Проведен анализ и показана высокая значимость отдельных лабораторных методов исследования, таких как определение показателей липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин, холестерин

липопротеидов низкой плотности, триглицериды, Аполипопротеин В и липопротеин (а)) статистически значимо увеличивались, а концентрации антиатерогенных фракций отчетливо снижались от ишемической формы СДС к нейропатической и, особенно, к смешанной, что можно интерпретировать как свидетельство важной роли липидных нарушений в патофизиологии язвенных поражений стоп при диабете.

Показано, что восстановление магистрального кровотока в максимально ранние сроки целесообразно проводить хирургическую обработку раны, включающую закрытие тканевых дефектов, поскольку это позволит сохранить опорную функцию конечности, предупредить развитие гнойно-септических осложнений.

Автор доказал, что вакуумную терапию, ультразвуковую кавитацию, лазеротерапию можно использовать в качестве методов, успешно дополняющих традиционное лечение пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы и рекомендовать для осуществления высокоэффективного комплексного лечения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования внедрены в работу хирургического отделения Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, хирургического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения, центральной городской клинической больницы №9 г. Донецка, городской клинической больницы №21 г. Донецка, Клинической Рудничной больницы г. Макеевки.

Материалы работы могут быть использованы в преподавательской деятельности на кафедрах патологической физиологии, патологической анатомии, хирургии, а также могут быть рекомендованы для широкого применения в хирургических стационарах. Помимо того, материалы работы

используются в преподавательской деятельности на кафедре хирургии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Оценка содержания и характеристика работы

Работа построена по классическому типу: введение, обзор литературы и методов исследования, семь глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертационное исследование изложено на 314 страницах компьютерного текста, иллюстрировано 69 таблицами и 56 рисунками.

Во введении представлена и обоснована актуальность темы исследования, определены цель и 9 задач исследования. На защиту выносятся 6 положений, которые последовательно раскрываются в работе. Объектом исследования являлись 782 больных с синдромом диабетической стопы, находившихся на лечении в хирургических отделениях ГБУ «ЦГКБ №9», и ГБУ «ГКБ №21» города Донецка, отделении сосудистой хирургии ДОКТМО за период с 2014 по 2022 гг.

В первой главе «Современные аспекты этиопатогенеза и лечения диабетических язв стопы (обзор литературы)», автор довольно подробно описывает патогенез и вопросы диагностики и современные методы лечения язвенно-некротических дефектов у пациентов страдающих сахарным диабетом.

Во второй главе «Материал и методы исследования» диссертант представил дизайн исследования и привел характеристику групп. Материалы и методы исследования представлены ясно и четко, подробно описаны методы статистической обработки. Применяемые методы исследования (клинические, лабораторные, патогистологические, микробиологические, инструментальные, статистические) современные и достаточно информативные. Распределение больных по тяжести сахарного диабета, степени компенсации диабета, по форме синдрома диабетической стопы, по

степени тяжести согласно шкале SAPS, по структуре сопутствующей патологии дает полную информацию об исследуемом контингенте.

Материал морфологического исследования ран стопы у пациентов с СДС при использовании различных программ лечения изложен в третьей главе, иллюстрирован информативными микрофотографиями на различных этапах лечения. Морфометрические показатели дают четкую информацию о преимуществах использования методов воздействия на рану. Детально описаны методика определения микробной обсемененности, биоптатов краев и дна ран. Микробиологические исследования также подтверждают правильность разработанной автором тактики лечения раневых дефектов у больных сахарным диабетом.

Особого внимания заслуживает четвертая глава, где диссертант довольно кратко изложил основные аспекты реконструктивно-восстановительных операций на сосудах нижних конечностей у больных сахарным диабетом. В пятой главе представлены особенности сердечно-сосудистых и почечных поражений у больных с СДС, выявлено влияние гиполипидемических препаратов на течение раневого процесса и результаты лечения.

Наиболее интересная научная информация данной работы сосредоточена в шестой главе: «Клинико-патофизиологические особенности репарации язв при синдроме диабетической стопы», где автор установил роль факторов роста VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β и цитокиновой системы INF γ , IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-10 в механизмах заживления язвенно-некротических дефектов нижних конечностей при использовании различных методов физического воздействия на рану. Автором обосновано использование анализа уровня перечисленных выше факторов роста и иммунорегуляторных цитокинов, как маркеров воспалительно-репаративных процессах у пациентов с СДС. При выполнении статистической обработки данных автором установлены достоверные связи между уровнем VEGFA и

содержанием провоспалительных цитокинов $INF\gamma$, $IL-1\beta$, $TNF\alpha$ и $IL-6$, также установлена достоверная корреляционная связь между уровнями PDGF-BB и ЛПНП.

Интересный подход к построению нейросетевых моделей представлен в седьмой главе «Прогнозирование исхода лечения у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическими поражениями нижних конечностей». Применение модели пропорциональных интенсивностей Кокса и построение кривых кумулятивной вероятности наступления исхода лечения позволили автору определять и сравнивать вероятность наступления исхода в сравнении с другими методами лечения

В восьмой главе, «Результаты лечебной тактики с учетом прогноза исхода лечения и оценка ее эффективности у больных с СДС», дана характеристика осложнениям и основным результатам лечения. В работе доказано, что положительный эффект развивается только при комплексном применении VAC-терапии с другими методами воздействия на раневой процесс.

Материал диссертационного исследования обобщен в разделе «Заключение», сделаны выводы, которые соответствуют поставленным задачам и отражают этапы выполнения. Работа завершается практическими рекомендациями и списком литературы. Предлагаемые практические рекомендации конкретны и применимы в клинической практике врача хирурга. Список использованной литературы включает 340 источник, в том числе 111 отечественных и 229 иностранных авторов.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и в достаточной мере отражает основное содержание диссертационной работы.

Материалы диссертационной работы доложены на научно-практических конгрессах, конференциях, симпозиумах, в том числе с участием международных специалистов.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 35

печатных работах, в том числе глава в монографии, оформлено 3 рационализаторских предложения.

Вопросы к диссертанту:

1. В исследовании выделены 4 группы в зависимости от методов воздействия на язвенно-некротический дефект нижней конечности: VAC-дренирование, ультразвуковая кавитация, лазеротерапия и озонотерапия, а также пациенты со стандартными схемами лечения. Правомочно ли сравнение пациентов исследуемых групп по методам физического воздействия на раневой процесс, которые имеют различные точки приложения, например, воздействие на рану отрицательным давлением и ультразвуковая кавитация.

2. В вашей работе указывается, что во второй группе пациентов, где использована УЗ кавитация, наблюдали более быструю нормализацию значений факторов роста и цитокинов, улучшение процессов эффективного ангиогенеза, митогенеза и фиброгенеза в пролиферации раневых дефектов. Каким образом реализуются данные эффекты? Известно, что УЗ кавитация обеспечивает максимально щадящую хирургическую обработку раны и позволяет получить относительно чистую рану, каким образом данный метод лечения влияет на процессы пролиферации?

3. В работе указывается, что основным результатом реконструктивной операции на сосудах нижних конечностей и применяемых в группах методов воздействия на рану - это переход раны в фазу пролиферации, что позволило выполнять различные варианты хирургических вмешательств по восстановлению кожного покрова. Хотелось бы подробнее узнать с какими по площади раневыми дефектами вам приходилось работать, в каких анатомических областях, какие структуры при этом были затронуты патологическим процессом, каковы результаты этих вмешательств?

4. На сколько изменилось количество и уровень ампутаций нижних конечностей благодаря разработанной вами тактике дифференцированного

лечения больных сахарным диабетом с язвенно-некротическими поражениями?

5. Среди выделенных осложнений в группах (глава 8) указаны пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, острая сердечная недостаточность, каким образом применяемые вами методы местного лечения ран нижних конечностей повлияли на развитие данных осложнений?

Замечания по работе:

Работа написана литературным русским языком, доступна для понимания как научному сотруднику так и практикующему врачу, разработанные лечебно-диагностические методики воспроизводимы в клинической практике. Работа имеет важное клиническое (прикладное) значение.

Однако, можно сформулировать некоторые замечания по работе:

1. В литературном обзоре значительный объем работы занимает информация об общих особенностях течения раневого процесса и роль каждого класса цитокинов, которые не имеет прямого отношения к исследуемой проблеме, это перегружает материал работы дополнительной информацией. Также излишне подробно описаны общие вопросы прогнозирования заболеваний, не относящиеся к предмету исследования.

2. В четвертой главе «Некоторые аспекты реконструктивно-восстановительных операций на сосудах нижних конечностей у больных сахарным диабетом» автор очень кратко изложил информацию, хотелось бы более подробно узнать о последующих (отдаленных) результатах лечения пациентов с синдромом диабетической стопы после реконструктивно-восстановительных операций, это очень украсило бы работу.

3. В главе 8 «Результаты лечебной тактики с учетом прогноза исхода лечения и оценка ее эффективности у больных с СДС» все осложнения суммированы вместе и на основании этого сделан вывод.

Осложнения могут касаться как особенностей раневого процесса, так и результатов хирургического лечения, поэтому не следует объединять разнородные показатели и на основании этого делать вывод.

4. В работе хотелось бы встретить более подробную информацию о выборе уровня ампутации нижних конечностей, какие при этом учитывались изученные вами параметры, в том числе значения цитокинов и факторов роста, этот момент значительно дополнил бы исследование и был бы полезен для практических хирургов.

5. Представленный в работе табличный материал перегружен цифровыми данными и визуально тяжело воспринимается. Вероятно, следовало бы его модифицировать для более легкого восприятия.

Сделанные замечания не носят принципиального значения и не уменьшают значимости представленной работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям

Положения о присуждении ученых степеней

В целом, проанализировав диссертационную работу Луценко Юрия Григорьевича, можно констатировать, что данная работа является завершенным, самостоятельно выполненным научным клиническим исследованием, посвященном актуальной проблеме хирургии – обоснование выбора программ хирургического лечения пациентов с диабетическими язвенно-некротическими поражениями нижних конечностей, на основании уточнения сведений о патогенезе раневого процесса (выделенных наиболее значимых прогностических предикторов раневого процесса) и построении математической модели.

По критериям актуальности, научной новизны, практический значимости, обоснованности и достоверности выводов, степени опубликования результатов исследования, их апробации, методологического уровня и редакционной подготовки рукописи выполненная работа

соответствует пункту 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного 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», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), 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: Врач-хирург отдела термических поражений Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», доктор медицинских наук (14.01.17 - хирургия), доцент

 Солошенко Виталий Викторович

192242, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3, лит. А
Телефон: (812) 384-46-70 e-mail: info@emergency.spb.ru
Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Я, Солошенко Виталий Викторович, даю согласие на обработку персональных данных.


Подпись доктора медицинских наук, Солошенко Виталия Викторовича
заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И.Джанелидзе,
доктор медицинских наук, профессор


Вербицкий Владимир Георгиевич