

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Османова Эльхана Гаджихан оглы, профессора кафедры факультетской хирургии №2 им. Г.И. Лукомского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) на диссертационную работу Павловой Ольги Владимировны на тему: «Стационарзамещающие технологии в регионарном лечении хронических ран при синдроме диабетической стопы», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 Хирургия

Актуальность

Диагностика и эффективное лечение хронических ран (ХР) и трофических язв уже многие десятилетия считается одной из важных проблем в хирургии. ХР на фоне различныхотягчающих патологий, одной из которых является сахарный диабет (СД), еще более осложняет решение этой задачи. Как известно, СД представляет собой одно из наиболее распространённых хронических заболеваний, ставшей, по сути, настоящей соматической пандемией XXI века. На фоне СД довольно часто образуются язвенные дефекты в области стоп, до 70-80% всех случаев высоких ампутации нижних конечностей мирного времени приходится на долю пациентов с сахарным диабетом. ХР при синдроме диабетической стопы (СДС) плохо поддаются лечению из-за каскада патофизиологических процессов и нарушений репарации. Несмотря на разнообразие методов лечения такие как нанотерапия, терапия стволовыми клетками, физико-химические способы стимуляции раневой репарации, 3D-биопечать, кожные органоиды и технологии «на чипе», проблема клинической оценки и ведения пациентов с ХР при СД остаётся нерешённой. Причиной тому является стагнация осложненного раневого процесса, диабетическая микро- и макроангиопатии, тяжелая эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление. В настоящее время существует острая потребность в разработке новых и инновационных методов и подходов к качественному лечению ХР как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Кроме того, к нерешённым проблемам лечения пациентов с ХР относятся длительные сроки лечения, большие финансовые затраты учреждений и неэффективное использование стационарных коек, амбулаторное звено часто не обладает современными и эффективными

методами лечения в условиях поликлиник. В настоящее время в Российской Федерации лечение ХР у лиц с СДС осуществляется в соответствии с руководством Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом», разработанным И. И. Дедовым, М. В. Шестаковой и А. Ю. Майоровой. Принципы местного лечения ХР в области стопы у пациентов с синдромом диабетической стопы включают в себя хирургическую обработку ран, очищение, контроль экссудации, разгрузку конечности, адъювантную терапию, устранение инфекции, ишемии, отёка, а также профилактику образования ран в области стоп. Ряд исследователей, как в России, так и за рубежом, в последние годы отмечают, что одним из многообещающих вариантов лечения ХР можно назвать применение ткане-сберегающих хирургических отработок и создание персонализированных раневых покрытий, а также использование кондиционированной клеточной среды (КС-МСК) основной терапевтический эффект которой обусловлен паракринным действием. Содержащиеся в КС-МСК экзосомы переносят функциональные молекулы (ростовые факторы, цитокины, микро РНК и т. д.) к клеткам-мишеням раневой полости, тем самым влияя на биологические процессы реципиентных клеток кожи (миграцию, пролиферацию), а также секрецию компонентов внеклеточного матрикса (например, коллагена). Таким образом, разработка новых эффективных технологий по лечению ХР является актуальной и требующей своего решения.

Целью исследования в данной работе явилось улучшение результатов комплексного лечения ХР при синдроме диабетической стопы путем разработки инновационных технологий.

Научная новизна

Диссертантом предложена оригинальная идея диагностики состояния полостных ран и скорости их закрытия. Использован модифицированный способ расчета объема раны, получены достоверные данные о скорости заполнения полости раны грануляционными тканями. Внедрены в амбулаторную клиническую практику ранее разработанные автором стационарзамещающие технологии: микрохирургическая обработка ХР, метод интерактивных многоярусных повязок, а

также разработана композиция клинического биологического комплекса КС-МСК/ЗСЛК. Определены оптимальные сроки использования каждого из методов в процессе комплексной терапии ХР нижних конечностей у пациентов с СД.

Практическая значимость

Разработанные и запатентованные ранее методы: микрохирургическая обработка длительно незаживающих ран и методика многоярусных повязок, а также разработанная композиция клинического комплекса КС-МСК/ЗСЛК значительно улучшают результаты лечения больных с ХР при СДС. Внедрение вышеназванных технологий в комплексное лечение хронических ран при синдроме диабетической стопы позволило сократить сроки их заживления, уменьшить количество рецидивов и улучшить качество жизни пациентов.

Методические и тактические подходы, созданные на основе диссертационной работы, внедрены в практику отделения сосудистой хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства и хирургического кабинета Консультативно-диагностического центра (КДЦ) ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства. Результаты диссертационной работы используются в лекционном материале и в практических семинарах кафедры хирургии Академии последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства для клинических ординаторов и курсантов.

Структура и содержание работы

Кандидатская диссертация Павловой Ольги Владимировны написана в традиционном стиле, изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, отражающих анализ собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы, включающего 144 источников (50 на русском и 94 на английском языках), и 3 приложений. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 37 рисунками. Работа полностью написана в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Во введении полностью раскрыты актуальность, цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования. Цель и задачи четко обозначают практический и теоретический вектор научной работы.

В обзоре литературы подробно и всесторонне проанализированы современные данные о распространенности, заболеваемости, смертности от ХР при СДС, как в России, так и зарубежом. В первой подглаве подробно освещены классификации хронических ран при синдроме диабетической стопы, показаны нюансы и приоритеты каждой из классификаций.

Во второй подглаве дано определение ХР на современном уровне и приводятся особенности хронических ран на уровне патофизиологического и патоморфологического процессов, обусловленных хронизацией раневого процесса, а также изменениями, связанными с течением СД и развитием СДС с позиций выбора оптимального объема комбинированного лечения. Описаны основные причины и механизмы развития хронических ран при СДС, в том числе и глубинные к которым относятся: развитие диабетической полинейропатии, клеточное старение, состояние микробиомы кожи, хроническая локальная гипоксия тканей, ишемически-реперфузионное повреждение тканей, бактериальное обсеменение. Показано, что хронические раны при СДС – это медленно развивающийся процесс, обусловленный совокупностью нескольких причин и факторов образования трофических нарушений и это является одной из причин одной из причин недостаточного ответа на адекватно подобранное комплексное лечение.

В отдельной подглаве подробно описаны методы диагностики ХР. Представлены основные клинические симптомы заболевания, особое внимание уделено анамнезу и клинической характеристике хронической раны, осмотру пациента. Кроме того, представлены инструментальные и лабораторные методы исследования. Инструментальные методы: УЗИ области раны, УЗИ с цветовым

- доплеровским картированием кровотока, КТ- и МРТ, рентгенография стоп, рентгеноконтрастная ангиография, измерение распределения плантарного давления, определение уровня транскутанного кислорода в области дистального отдела нижних конечностей. Среди лабораторных методов диагностики: микробиологическое и бактериоскопическое исследования раневого детрита для определения наличия патогенной микрофлоры и бактериальной биопленки в ране.

- Еще одна подглава посвящена современным подходам к комбинированному лечению длительно незаживающих ран при синдроме диабетической стопы, где особое место уделяется коррекции коморбидного фона у пациентов с СДС и специфике регионарного лечения. Одним из очень важных аспектов лечения этих пациентов, как указывает автор, является профилактика и борьба с патогенной микрофлорой и подбор как системной антибиотикотерапии, так и регионарное лечение с применением антисептиков и специально подобранных современных перевязочных средств. Обращено внимание также на разгрузку стопы, что является очень важным условием в оказании помощи этой категории пациентов. Освещены стандартные методы лечения ХР при СДС изложенные в руководстве Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом»

- В заключительной подглаве уделено особое внимание инновационным методам лечения ХР при СДС, новые современные технологии: 3D-биопечать, терапия обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) и подходы, основанные на ЕСМ, начали успешно внедряться в клиническую практику лечения хронических ран. Лечебные стратегии, которые используются в настоящее время для заживления ран, довольно разнообразны. В зависимости от типа ран, внутренней регенеративной способности пациента, дополнительно используют гипербарическую оксигенотерапию, ауто/аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты, клеточную терапию на основе искусственного кожного трансплантата, закрытия ран с помощью вакуума, электротерапию, а также подход, основанный на использовании экзосом.

Обзор написан хорошим литературным языком, отражает скрупулезность автора и знание литературы. Перечень использованной литературы включает 144 источник (50 отечественных, 94 зарубежных), что является более чем достаточным для всестороннего анализа имеющихся в литературе данных. Выборочная проверка корректности ссылок на указанные автором литературные источники показало их полную достоверность. Обращает на себя внимание достаточное количество источников последних лет.

Вторая глава посвящена общей характеристике пациентов, а также методам исследования. Работа основана на результатах проспективно-сравнительного анализа результатов комбинированного лечения 80 пациентов с ХР на фоне СД, из них 42 в основной группе и 38 в контрольной. Довольно четко представлены критерии включения и исключения из исследования, возрастной состав больных, распределение по полу, стадии заболевания, размеров ХР. В зависимости от назначенного лечения все пациенты рандомизированы на две группы и были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и стадии заболевания, площади ран, микробному пейзажу в области раны, по характеру коморбидного фона. Комплексное обследование поступивших, помимо оценки жалоб, сбора анамнеза и физикального осмотра, включал в себя стандартный набор лабораторных и инструментальных методов диагностики, использующийся при обследовании пациентов данной клинической категории (гликированный гемоглобин, УЗДС сосудов нижних конечностей, бактериальный посев на микрофлору содержимого раны, рентгенография стопы).

Подробно описаны методики исследования ран при помощи УЗИ и предлагаемый расчёт объёма раны и расчёт соотношения фаз раневого процесса с использованием данных цитогамм и балльной шкалы ВЈ. Используемые в работе современные статистические методы обработки полученных результатов исследования, на наш взгляд, адекватны и вполне достаточны для получения достоверных данных. В работе использованы современные методы исследования.

В третьей главе диссертации детально описаны разработанные автором методики лечения ХР при СДС. Отдельная подглава посвящена детальному

описанию инновационного способа обработки ран с помощью бинокулярной лупы и микрохирургических инструментов, когда специально выделялись зоны (сектора) раневой поверхности площадью 1см^2 . При этом пораженные ткани на каждом отдельном участке обрабатывались по всей глубине раны в соответствии с фазой раневого процесса. Этот способ позволяет снизить травматичность вмешательства, создать условия для нормального хода регенераторных процессов и предотвратить хронизацию воспаления в очаге. В другой подглаве охарактеризован метод многоярусных повязок, используемый в данной работе, суть которого в моделировании индивидуального раневого покрытия на самом пациенте с учётом мультифазности раневого процесса, и формирующим многоярусную повязку на поверхности хронической раны. Следующий раздел главы III посвящен описанию составляющих биологической клинической композиции КС-МСК/ЗСЛК, которая состоит из коллагенового раневого покрытия, включающего трёхспиральный лиофилизированный коллаген толщиной 2 мм, инфильтрированный кондиционированной клеточной средой (КС-МСК), содержащей паракринные факторы стволовых мезенхимальных клеток. Биологическая композиция готовится непосредственно перед нанесением ее на раневую поверхность в условиях перевязочной. Еще одна под глава посвящена клинической характеристике местного лечения исследуемых групп с подробно описанными этапами лечения как основной группы (42 пациента), так и группы сравнения (38 пациентов). Результаты лечения пациентов с использованием стационарзамещающих технологий подкреплены двумя клиническими случаями, наглядно показывающими приоритеты новых подходов к лечению ХР при синдроме диабетической стопы.

В четвёртой главе - «Ближайшие результаты лечения» - представлен анализ динамики лечения с учетом данных, полученных в день первичного обращения, на 14, 21, 56, 70 и 112-е сутки. На протяжении всего периода лечения у всех пациентов, участвующих в исследовании, контролировался показатель гликемии. Эффективность используемых методов лечения в основной группе и группе сравнения оценивалась по изменению площади ран, динамике изменения раневого процесса по шкале ВЈ, изменению цитограмм, процентного изменения соотношения

фаз раневого процесса в области утраченных тканей на протяжении всего периода лечения, а также изменение КОЕ в исследуемой микрофлоре раны. В первой подглаве представлены результаты планиметрии и геометрии раневых дефектов исследуемых групп. При использовании комплекса стационарзамещающих технологий, наблюдали значительное ускорение процесса эпителизации ХР. На основании проведенного анализа данных по изменению площади, глубины и объема ран, установлено, что в основной группе (42 пациента) заживление ран происходит в более короткие сроки, чем в группе сравнения (38 пациентов). Индекс Пирсона составил 0,004, что подтверждает высокую статистическую достоверность полученных результатов. В следующей подглаве особое внимание уделено анализу клинической оценки хронических ран при СДС в исследуемых группах использовались: алгоритм визуальной оценки по шкале Bates Jensen (BJ) , позволяющей в балльной системе объективно оценить состояние язвенного дефекта с характеристикой локализации и формы раны; определение процентного соотношения фаз раневого процесса в области ран; динамика изменения цитограмм ран; изменения микрофлоры ран. Результаты комплексного лечения ХР при СДС, подкреплены статистическими данными с высокой степенью достоверности и клиническими случаями, свидетельствующими о высокой эффективности применения стационарзамещающих технологий в амбулаторных условиях по сравнению со стандартными методами лечения.

Пятая глава «Отдаленные результаты лечения» посвящена оценке отдаленных результатов лечения через 1, 3, 12 месяцев, от момента завершения эпителизации и созревания вновь образованных тканей, а также оценку качества жизни пациентов до и после проводимого лечения в исследуемых группах. Оценка отдалённых результатов после использования стационарзамещающих технологий проведена с помощью использования: шкалы POSAS для оценки качества рубцов, УЗИ области вновь образованной ткани на месте эпителизации ХР, а также русскоязычной версии неспецифического общего опросника SF-36 для оценки качества жизни пациентов до и после лечения. Оценка по нему требует применения специальной методики расчетов, простой подсчет баллов недопустим. На основании анализа

представленных данных исследования рубцов через 1, 3 и 12 месяцев после окончательной эпителизации тканевых дефектов в области хронических ран при СДС с использованием стационарзамещающих технологий отмечается более высокое качество вновь образованных тканей, чем при использовании стандартных методов лечения. Достоверность результатов подтверждена статистически.

В **заключении** автор дает полную и четкую интерпретацию полученных результатов, корректно сопоставляя их с данными зарубежных исследователей. Подробно представлен период наблюдения за пациентами (составил 5 лет), перечислены методы контроля и планового обследования в периоде наблюдения. Подводится итог проведенной работы, и анализируются полученные результаты. В работе представлены 4 клинических примера комбинированного лечения пациентов.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам, а достоверность их не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний по дизайну и формату диссертационного исследования нет. Незначительные погрешности касаются лишь оформления и стилистики изложения материала, что ни в коем случае не умаляет всех достоинств данной работы.

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями ВАК и отражает основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (из них 3 – в журналах, входящих в международную реферативную базу Scopus). Получены 2 патента Российской Федерации на изобретение. Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности: 3.1.9 Хирургия.

Заключение

Диссертация Павловой Ольги Владимировны «Стационарзамещающие технологии в регионарном лечении хронических ран при синдроме диабетической

стопы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Иванова Юрия Викторовича, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющую существенное значение для улучшения результатов комбинированного лечения больных с хроническими ранами при синдроме диабетической стопы в амбулаторных условиях. В данной работе изложены новые, научно обоснованные технологические решения, имеющие существенное значение для хирургии в целом.

Таким образом, по актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, представленная диссертационная работа Павловой О.В. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.9 Хирургия.

**Доктор медицинских наук, профессор,
кафедры факультетской хирургии №2
им. Г.И. Лукомского ИКМ им. Н.В. Склифосовского
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет)
(специальность - 3.1.9 Хирургия)**



Османов Э. Г.