

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Галимова Олега Владимировича на диссертацию Калиниченко Алексея Павловича «Клинико-патогенетические особенности течения раневого процесса при местном лечении больных с синдромом диабетической стопы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – хирургия, медицинские науки

**Актуальность темы исследования.** Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний и самое распространенное эндокринное заболевание в современном мире. В настоящее время приравнивается к «неинфекционной эпидемии XXI века» в связи с его огромной распространенностью, а также с самой ранней из всех хронических заболеваний инвалидизацией больных и высокой смертностью [Артыкова Д. М. и соавт, 2015]. По прогнозам Международной Диабетической Федерации, к 2030 году численность больных СД достигнет 435 млн. человек, а к 2035 году – 592 млн. человек [Дедов И. И., 2010].

В России в настоящее время насчитывается более 4 млн. таких пациентов. Различные нарушения структуры и функции мягких тканей и скелета нижних конечностей – наиболее частая причина обращения пациентов с СД за медицинской помощью по поводу осложнений (диабетическая нейропатия, нейроостеоартропатия, синдром диабетической стопы) [Токмакова А. Ю. и соавт, 2010].

Синдром диабетической стопы (СДС) осложняет течение СД в 25 % случаев [Рундо А. И., 2015]. СДС определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени. Лечение СДС – одна из серьезных проблем практической хирургии. Осложненные случаи гнойно-некротического процесса на фоне нейро- и ангиопатии требуют госпитализации продолжительностью от 30-40 дней до 2 месяцев. Половина пациентов, которые перенесли тяжелый гнойно-некротический процесс на фоне нейроишемической формы СДС, умирают в



течение первого года после операции [Онучин С. Г. и соавт, 2008; Bortoletto M. S. S. et al., 2013].

СДС в настоящее время рассматривается как наиболее тяжелое из всех поздних осложнений СД. Особой тяжестью отличаются гнойно-некротические проявления СДС, проявления которых варьируются от поверхностных язвенных дефектов до развития гангрены стопы. К настоящему времени предложено много методов и способов лечения СДС [Зайцева Е. Л. и соавт, 2014; Токмакова А. Ю. и соавт, 2017; Рдейни В. М. и соавт, 2018; Терсков Д. В. и соавт, 2016; Грекова Н. М. и соавт, 2017; Othman D., 2012]. Выделяют несколько обязательных составляющих успешного консервативного лечения хронических раневых дефектов нижних конечностей у больных СД: разгрузка пораженной конечности; компенсация углеводного обмена; борьба с возможной инфекцией; использование современных средств местного лечения раны [Токмакова А. Ю. и соавт, 2010].

Раневой инфекции принадлежит ведущая роль в патогенезе деструктивных форм СДС. Особую роль в патогенетических механизмах отводят раневой биопленке. Последняя является важнейшей причиной длительного заживления ран. Биопленка – микробное сообщество, состоящее из клеток бактерий, которые прикреплены к поверхности или друг к другу и составляют лишь 5-35% массы биопленки, заключенные в матрикс синтезированных ими веществ, являющийся фактором устойчивости и представляющий собой слизистополимерный слой, включающий липополисахариды, протеогликаны, гликопротеиды, эндополисахариды, аналогичные веществу клеточной стенки, гликокаликса и капсул бактерий [Norman G., et al., 2020]. В этой связи актуальным остается поиск новых, более эффективных способов лечения гнойных ран при СДС, обладающих многофакторным воздействием, в том числе и на биопленки. Для решения этой проблемы предлагается использование препаратов на основе соединений серебра. Причем такие исследования, продолжаются и по сей день. В 2022 году британские исследователи показали высокую эффективность инстилляций серебро-содержащих растворов и импрегнированных серебром повязок под вакуумной повязкой. Было доказано, что добавление инстилляций серебро-содержащих растворов эффективно уменьшает микробную контаминацию в загрязненных ранах и более эффективно против грамположительных бактерий, особенно золотистого стафилококка, а также против синегнойной палочки [Sáez-Martín L. C., et al., 2022].



Все вышеизложенное явилось основанием к проведению настоящего научного исследования, позволяющего решить эту важную задачу современной гнойной хирургии. В этой связи исследование, проведенное А.П. Калиниченко, безусловно, является актуальным.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверность и новизна.** Анализ представленной диссертационной работы показывает, что выдвинутые на защиту научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы. Получили дальнейшее развитие вопросы установления особенностей течения репаративных процессов у пациентов с осложненным СДС. Автором сформирована концепция патогенетического выбора сульфатаиозола серебра (СТС) для местного лечения осложненного СДС. На основе полученных данных дополнены отдельные патогенетические механизмы регенераторных процессов при осложненном СДС.

Диссертантом проведено комплексное исследование патогенетических аспектов в развитии воспалительных и гемостатических реакций на этапах местного использования СТС у пациентов при смешанной и ишемической формах СДС. Основываясь на результатах мониторинга некоторых молекулярных механизмов, осложненного репаративного процесса при местном лечении осложненных форм СДС, дополнены представления о патогенетических аспектах репаративных процессов у пациентов с осложненным СДС.

Полученные автором результаты исследования не вызывают сомнения, так как подтверждаются объемом изученного материала, новизной и полнотой методологических подходов при выполнении работы. Результаты исследования проанализированы с использованием современных статистических методов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Теоретическая и практическая значимость диссертации А.П. Калиниченко определяется в первую очередь возможностью оптимизировать тактику лечения больных с осложненным СДС. Диссертантом научно обоснована целесообразность и эффективность разработанных лечебно-диагностических алгоритмов у пациентов с гнойно-воспалительными поражениями нижних конечностей при СДС, которые способствуют улучшению результатов лечения и сокращению сроков пребывания больных в стационаре, уменьшению количества использованных медикаментов, и как следствие, финансовых затрат на оздоровление пациентов. В результате научных



исследований им разработаны и внедрены в практическую деятельность органов здравоохранения: разгрузочный ортез собственной конструкции; алгоритм комплексного лечения, осложненного СДС и диагностический алгоритм прогнозирования течения раневого процесса при СДС.

На основе проведенного многофакторного анализа, установлены основные критерии морфологических, биохимических и иммунобиохимических изменений при раневом процессе, позволяющие при комплексном лечении больных с СДС использовать эти данные, как предиктор диагностической и прогностической эффективности проводимого лечения.

Предложенная методика разгрузки пораженной конечности у больных с СДС, применима к внедрению в Российской Федерации и уже внедрена в практику лечебных учреждений Республики Крым, специализирующихся на лечении больных с осложненными формами СДС.

**Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах.** Опубликованные по теме диссертации публикации отражают содержание исследования. Всего за период подготовки диссертации А.П. Калиниченко опубликовал 9 печатных работ, в том числе 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Результаты исследования обсуждались при докладах на 4 Всероссийских и 2 международных зарубежных конференциях и съездах.

**Оценка и содержание работы.** Диссертация А.П. Калиниченко имеет классическую структуру, последовательно пытающаяся раскрыть авторскую концепцию.

Во введении автором обоснована актуальность проведенной работы, определена цель и задачи, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту. Введение представленной диссертации занимает 7 страниц. Автором в этом разделе определена актуальность проблемы и степень разработанности темы. Для достижения конкретной, четко сформулированной цели диссертантом логично выбран конкретный алгоритм действий, отраженный в шести последовательно вытекающих друг из друга задач.

Первая глава «Обзор литературы» изложена на 20 страницах и состоит из четырех разделов. Первый из них посвящен медико-социальным и экономическим аспектам проблемы СДС. Автором показано, что



неблагоприятные социально-экономические последствия обусловлены значительным количеством пациентов, стоимостью диагностики и лечения. Реабилитация таких пациентов требует значительных затрат и остается одной из самых значимых социально-экономических и медицинских проблем даже для экономики современных промышленно развитых стран. Вышеуказанные обстоятельства диктуют необходимость разработки рациональных, экономически обоснованных схем лечения этой категории больных.

Второй раздел этой главы посвящен основным патогенетическим факторам формирования СДС. Диссертантом убедительно продемонстрировано на основе анализа литературы, посвященному этой тематике, что эта проблема еще далека от своего окончательного разрешения и совершенно очевидно, что необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов СДС.

В третьем разделе литературного обзора автор привел патофизиологические особенности протекания раневых процессов у больных с СДС. Приведены убедительные данные того, что, несмотря на очевидный прогресс в исследовании раневого процесса при СДС на сегодняшнем этапе развития науки еще не до конца исследованы причины замедления репаративных процессов при СДС.

Последний, четвертый раздел литературного обзора посвящен современным подходам к комплексному дифференцированному патогенетическому лечению СДС. Проводя анализ литературных данных с учетом этиопатогенеза СДС, включающего такие процессы, как эндотелиальная дисфункция, воспаление и последовательные изменения во внеклеточном матриксе, диссертантом убедительно доказана необходимость коррекции этих изменений, что и явилось предметом изучения в представленном диссертационном исследовании.

Характеристика исследованных групп больных представлена во второй главе «Материал и методы исследования». Эта глава занимает 12 страниц текста диссертации. Материалы клинического исследования базируются на анализе результатов обследования и комплексного лечения 124 пациентов с различными формами СДС, которые находились на лечении в хирургическом отделении №2 ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6» за период 2019–2021 годы. Для решения поставленных задач все больные были разделены на две группы. Эти группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания и степени тяжести воспалительного



процесса. Больным группы сравнения (62 пациента) проводился традиционный, общепринятый, комплекс консервативных и хирургических лечебных мероприятий, а у пациентов основной группы (62 человека) комплекс лечебных мероприятий дополнялся, применением СТС для местного лечения. По демографическим показателям между сравниваемыми группами пациентов статистические различия отсутствовали. Клиническими параметрами, по которым оценивали эффективность комплексного лечения, были – сроки очищения ран, появление грануляций, сроки начала эпителизации, а также средний койко-день.

В последующих подразделах этой главы диссертант подробно изложил методику гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов кожи, а также методики проведения биохимических, иммунобиохимических и статистических исследований.

Данная глава диссертации не вызывает замечаний, распределение пациентов грамотное, правильное, выбор методов обследования достаточный и соответственно, полученные результаты не вызывают сомнений в отношении своей достоверности.

Глава 3. Носит название «Результаты проведенного исследования» и занимает 55 страниц текста диссертации. В первом подразделе данной главы представлены результаты клинической оценки репаративной регенерации при комплексном лечении гнойно-некротических осложнений СДС. Диссертантом убедительно представлены цифровые данные, подтверждающие лечебную эффективность предлагаемого комплексного лечения с местным применением СТС и с использованием авторского ортеза. Данный подраздел иллюстрирован достаточным количеством пациентов на этапах комплексного лечения.

Следующий подраздел данной главы посвящен морфологическим особенностям и роли макрофагальной реакции в репаративных процессах. Автором показаны основные гистологические особенности присущие СДС и проявляющиеся выраженным деструктивно-воспалительным процессом, затрагивающим все слои кожи. Но особенную «ценность» диссертации представляет анализ позитивной реакции CD68 клеток в виде оценки распределения и интенсивности экспрессии CD68 макрофагов в биоптатах ран на 1, 7 и 14 сутки наблюдений. Анализ позитивной реакции CD68 клеток позволил диссертанту выделить различные генерации макрофагов, полиморфных по форме, размерам и интенсивности реакции. Количественные показатели позитивных CD68 макрофагов в группах



исследований имели достоверные различия, в зависимости от применяемого метода лечения. Подводя итоги проведенных иммуногистохимических исследований автор утверждает, что стабильное повышение коэффициента активности макрофагов в дермальном инфильтрате и постепенное приближение его к уровню 1,0 свидетельствует о благоприятном протекании репаративных процессов в ТЯ. Эти данные полностью коррелируют с полученными клиническими данными. Немаловажным также является тот факт, что разработанный автором морфологический диагностический подход с определением цитоплазматической экспрессии CD68 может использоваться как диагностический критерий эффективности комплексного лечения больных с СДС.

Проведенные диссертантом биохимические исследования позволили ему установить особенности воспалительных и гемостатических реакций при местном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с СДС. В следующем подразделе третьей главы представлены результаты мониторинга на этапах комплексного лечения показателей, характеризующих воспалительный компонент. Диссертантом установлено, что начальный фон уровня как С - реактивного белка (СРБ), так и неоптерина, был значительно повышен во всех группах больных по отношению к контролю. Однако в процессе лечения диагностировано более выраженное падение уровней воспалительных маркеров у больных основной группы на фоне местного использования СТС. Таким образом, это способствовало ускорению выздоровления больных и сокращению сроков стационарного лечения. Определение уровней СРБ и неоптерина не бесосновательно, по мнению диссертанта, явилось объективным критерием эффективности проводимого комплексного лечения.

В основе патогенеза СДС лежат различные патологические процессы на тканевом, клеточном и микроциркуляторном уровнях. Одну из ключевых ролей в микроциркуляторных процессах и гемостатических реакциях отводят фактору Виллебранта (ФВ), что и было доказано автором. Диссертантом было установлено, что начальный фон уровня ФВ был повышен в обеих группах больных по отношению к контролю. В процессе лечения отмечено снижение уровней ФВ также в обеих клинических группах больных. Однако у больных группы сравнения, процесс стабилизации концентрации ФВ носил менее выраженный характер. В дальнейшем, на этапах комплексного лечения динамика уменьшения уровней ФВ прослеживалась уже, начиная с 7 суток в обеих группах больных. Причем эта тенденция у больных основной группы



носила более отчетливый характер, что еще раз подтверждает эффективность СТС для местного лечения больных с осложненным СДС.

Следующий подраздел данной главы посвящен мониторингу молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса при местном лечении СДС. Процесс репарации при заживлении ран (формирование и регрессия грануляций) невозможен без ангиогенеза. Отдельные этапы ангиогенеза контролируются различными биологически активными молекулами, среди которых важное место занимают цитокины и ростовые факторы. Одним из наиболее важных ростовых факторов в процессе ангиогенеза является тромбоцитарный фактор роста (PDGF), который участвует в процессе стабилизации и «взросления» вновь образованной незрелой сосудистой сети, что и обусловило диссертанту исследование выше указанного маркера. Автором было установлено, что начальный фон уровня Human PDGF-AB также был повышен в обеих группах больных по отношению к контролю. В процессе лечения отмечено снижение уровней Human PDGF-AB также в обеих клинических группах больных. Однако у больных, которым применяли стандартное лечение, процесс стабилизации концентрации Human PDGF-AB носил менее выраженный характер, что в очередной раз подтверждает эффективность предлагаемой автором местной терапии СТС и имеет важную прогностическую ценность.

Отдельного внимания заслуживают результаты биохимического исследования индикатора состояния иммунного статуса организма и развития аутоиммунных процессов - уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови. Общеизвестно, что длительная циркуляция в крови ЦИК даже при незначительном повышении их уровня, способствует формированию их отложений в тканях, повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов, что в свою очередь приводит к нарушению микроциркуляции крови и закупорке сосудов, а также к повреждению и некрозу тканей. С этих позиций представленные автором результаты представляют особый интерес. Диссертантом установлено, что начальный фон уровня ЦИК был повышен в обеих группах больных по отношению к контролю. В процессе лечения отмечено снижение уровней ЦИК также в обеих клинических группах больных. Однако у больных, которым применяли стандартное лечение, процесс стабилизации концентрации ЦИК носил менее выраженный характер. В тоже время у пациентов, которым автор применял СТС, снижение чрезмерных концентраций ЦИК происходило быстрее, что способствовало более быстрой и успешной мобилизации естественной



резистентности и местного иммунитета в ране, и вело к достоверному сокращению продолжительности раневого процесса.

Одним из ранних и наиболее надежных индикаторов поражения тканей при свободно-радикальной патологии является окислительная модификация белков (ОМБ). Продукты окисления белков при окислительных повреждениях в тканях появляются раньше и более стабильны по сравнению с продуктами перекисного окисления липидов, имеют довольно большой период полураспада. Это обстоятельство и побудило диссертанта исследовать ОМБ у больных с осложненным СДС. Автором также установлено, что начальный фон уровня ОМБ был повышен в обеих группах больных по отношению к контролю. В процессе лечения отмечено снижение уровней ОМБ также во всех клинических группах больных. Однако у больных, которым на этапах комплексного лечения местно применяли СТС, процесс «нормализации» исследуемого показателя носил более выраженный характер, что также вело к достоверному сокращению продолжительности раневого процесса.

Анализируя данный раздел, следует признать, что автор не только владеет материалом исследования, но и продемонстрировал наглядную доказательную базу проведенного исследования, используя морфологические, гистологические, иммуногистохимические, биохимические и иммунобиохимические методики. Достоверность полученных результатов исследования не вызывает сомнений, так как все показатели получены с высокой долей достоверности, а разница в показателях исследуемых групп свидетельствует о преимуществе предлагаемого метода лечения.

Глава 4 «Заключение» изложена на 24 страницах. В ней диссертант провел сравнение полученных результатов с имеющимися литературными данными. Причем, проведенные в этой главе клинико-патогенетические параллели, четко аргументированы, логичны и последовательны. Особого внимания заслуживает предложенный диссертантом для применения в клинической практике диагностический алгоритм прогнозирования течения раневого процесса, при осложненном СДС, который является закономерным итогом рецензируемого диссертационного исследования. Все указанные в предлагаемом автором алгоритме диагностические мероприятия, применяемые в комплексе, позволяют эффективно проводить мониторинг проводимого лечения.



Выводы, их 7, они конкретны, обоснованы, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из анализа проведенного исследования.

Практические рекомендации по использованию авторского ортеза, предлагаемых алгоритмов комплексного лечения и диагностики осложненного СДС обоснованы, логически вытекают из выводов, носят прикладной характер, заслуживают внимание клиницистов и могут быть использованы в учреждениях здравоохранения, занимающихся лечением этой категории пациентов.

В списке используемых сокращений автор выделил 23 таковых и в полной мере отражает все необходимые и наиболее часто встречающиеся термины. Замечаний нет. В списке используемой литературы автор использовал традиционный алфавитный список, предусмотренный национальным стандартом РФ. Из 310 источников использованных автором, 180 отечественных и 130 зарубежных источников. Временной интервал используемой литературы не более 10 лет. К этому разделу диссертации замечаний нет.

Автореферат и публикации адекватно отражают все основные положения диссертационного исследования. Работа оценивается положительно.

Принципиальных замечаний по существу представленных в диссертационном исследовании материалов клинических и специальных исследований нет. Ответы на возникшие вопросы были получены по ходу составления отзыва.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Калиниченко Алексея Павловича «Клинико-патогенетические особенности течения раневого процесса при местном лечении больных с синдромом диабетической стопы» по своей актуальности, новизне, практической значимости, обоснованности положений и выводов, современному научно-методическому уровню проведенного исследования и соответствии материалов специальности 3.1.9 – хирургия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – повышению эффективности комплексного лечения осложненных форм СДС путем изучения влияния местной терапии с СТС на течение раневого процесса на этапах лечения, в зависимости от патогенетической формы поражения, сохраняя двигательную активность



пациентов при помощи разгрузочного ортеза собственной конструкции, а также на основании полученных результатов дополнены отдельные патогенетические звенья и усовершенствована тактика комплексного лечения больных с СДС, что соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г., №335), предъявляемых к кандидатским диссертациям. Несомненно, автор Калиниченко Алексей Павлович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – хирургия.

Заведующий кафедрой хирургических болезней  
и новых технологий с курсом ИДПО  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Башкирский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Галимов Олег Владимирович

Подпись О.В. Галимова удостоверяю:

05.09.2023

Подпись: <u>О.В. Галимов</u>
Заверяю: Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
450054, РФ, г. Уфа, ул. ул. Ленина, д. 3  
Тел. 8 (347) 272-41-73  
E-mail: bashsmu@yandex.ru