

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора С.Н. Козлова на диссертацию Татьяны Николаевны Кузьминой на тему: «Рациональная фармакологическая коррекция синдрома диабетической стопы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Диссертационная работа посвящена вопросам профилактики, диагностики и терапии синдрома диабетической стопы. Данное осложнение сахарного диабета имеет многофакторный патогенез и плохо поддается лечению. Одним из факторов, отягощающих течение синдрома диабетической стопы и приводящее к инвалидности и смерти пациентов, является нарушение микро- и макроциркуляции, так как именно изменения в сосудистой стенке и дефицит кровоснабжения тканей влекут за собой необратимые изменения в тканях. Инфекционные осложнения кожи и мягких тканей конечностей определяют прогрессирование заболевания, так как с учетом выраженных микроциркуляторных нарушений у этой категории больных значительно снижается эффективность проводимой антибактериальной терапии. Поэтому нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы определяют актуальность исследований в области поиска современных методов диагностики ишемии на ранних стадиях для предотвращения прогрессирования данного осложнения и эффективных методов лечения для коррекции этих нарушений. Именно на решение этих важнейших практических медицинских задач направлена работа Т.Н. Кузьминой. Она формулирует новый оригинальный подход к фармакотерапии синдрома диабетической стопы.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта явилась разработка подхода к оптимизации терапии синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем включения в терапию прямых оральных антикоагулянтов и оценка их клинической эффективности. На основании поставленной цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 6), касающиеся главным образом разработки единого алгоритма оптимизации фармакотерапии больных с синдромом диабетической стопы для

практикующих врачей. В основу разработки этого алгоритма легли проведенные диссертантом ретроспективное и проспективное исследования. Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и логичны. Объем данных, их статистическая обработка, дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными. Заключение и выводы свидетельствуют о том, что цель и основные задачи, поставленные в работе, достигнуты.

В процессе выполнения исследований диссертантом был установлен ряд важных закономерностей и находок. Так, выявлены нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле нижних конечностей с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии, специфичные для каждой из стадий синдрома диабетической стопы. Полученные результаты представляют особый интерес, поскольку в результате нарушенного кровотока снижается эффективность фармакотерапии, что приводит к затяжному характеру течения инфекционного процесса в ране, а на фоне вторичного иммунодефицита при диабете и гипергликемии ведет к необратимым изменениям в тканях и фатальным последствиям.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный объем данных, их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц, фотографий и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные. Положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и являются вполне обоснованными.

Научная новизна

В ходе исследования диссертантом впервые получены данные о региональной резистентности возбудителей и рациональности антибактериальной терапии при синдроме диабетической стопы в ЛПУ г. Волгограда и Волгоградской области. Диссертантом выявлены факторы, снижающие эффективность фармакотерапии данного осложнения сахарного диабета в результате проведения оценки качества оказания медико-санитарной помощи больным с синдромом диабетической стопы. Получены результаты, доказывающие эффективность включения в терапию больных с синдромом диабетической

стопы дабигатрана и ривароксабана и ценность метода лазерной доплеровской флоуметрии для ранней диагностики синдрома диабетической стопы и оценки эффективности его лечения. Диссертантом проведен систематизированный анализ нормативной базы по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое значение рецензируемой работы состоит в обосновании включения в комплексную терапию синдрома диабетической стопы прямых оральных антикоагулянтов – ривароксабана и дабигатрана, а для контроля эффективности фармакотерапии впервые предложен метод лазерной доплеровской флоуметрии. Практическим аспектом работы является разработанный алгоритм оптимизации фармакотерапии больных с синдромом диабетической стопы, а также методические указания для врачей по использованию лазерной доплеровской флоуметрии для ранней диагностики синдрома диабетической стопы. Диссертант доказал ценность метода лазерной доплеровской флоуметрии для подбора доз прямых оральных антикоагулянтов при каждой стадии синдрома диабетической стопы, а также для оценки эффективности терапии.

Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, клинической фармакологии, эндокринологии и общей врачебной практики.

Структура и оформление работы

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 рисунками и 16 таблицами. Структура диссертации традиционная и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов работы, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Литературный указатель содержит 143 источника, из них 76 отечественных и 67 зарубежных. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

В первой главе диссертант на основании глубокого анализа имеющихся научных данных представляет современные взгляды на состояние изучаемой проблемы. Подробно рассматриваются основные диагностические возможности и принципы терапии синдрома диабетической стопы, существующие на сегодняшний день.

Во второй главе дается подробное описание дизайна каждого этапа исследования. Дизайн исследования соответствует цели и задачам работы. Четко и грамотно обоснованы

методы фармакоэпидемиологического анализа, подробно описаны критерии включения/исключения на каждом этапе исследования.

Третья глава посвящена освещению результатов собственного фармакоэпидемиологического исследования методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации стационарных больных г. Волгограда и Волгоградской области. Для изучения потребления антибактериальных лекарственных средств использовалась PDD методология, позволившая диссертанту получить данные реальной клинической практики, а сравнительный анализ между назначаемой и установленной суточной дозой DDD дал возможность выявить проблемы, связанные с чрезмерным и недостаточным назначением лекарственных средств. По итогам исследования диссертантом получена полная объективная картина имеющихся проблем в г. Волгограде и Волгоградской области при ведении пациентов с синдромом диабетической стопы: в частности, выявлены случаи некорректной стартовой антибактериальной терапии, врачебные назначения не всегда соответствовали данным о резистентности выделенных возбудителей.

Четвертая глава посвящена результатам проспективного исследования, в котором изучалась микроциркуляция в нижних конечностях с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии. Диссертант определил специфические особенности микроциркуляции для каждой из стадий синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что легло в основу разработанного алгоритма по подбору доз прямых оральных антикоагулянтов.

В пятой главе приведены результаты проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности применения ривароксабана (ингибитора фактора Ха свертывающей системы крови) и дабигатрана (ингибитора Па фактора свертывающей системы крови) у пациентов с синдромом диабетической стопы и фибрилляцией предсердий. По результатам проспективного исследования было доказано, что оба антикоагулянта, улучшая кровообращение в микроциркуляторном русле нижних конечностей, повышают эффективность комплексной терапии синдрома диабетической стопы.

Шестая глава диссертационного исследования посвящена анализу действующей зарубежной и российской нормативно-правовой документации для ведения пациентов с синдромом диабетической стопы. Проведенный анализ выявил необходимость в создании единого документа по ведению пациентов с синдромом диабетической стопы, что легло в основу разработанного диссертантом алгоритма поддержки принятия решений

практикующими врачами при диагностике и лечении пациентов с синдромом диабетической стопы.

Седьмая глава включает итоговый анализ всех результатов, полученных автором в ходе исследования.

Выводы и практические рекомендации резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, полностью отражают результаты исследования.

Статистика

Полученные данные обработаны с применением современных методов статистики. Корректная статистическая обработка позволяет адекватно оценить полученные результаты.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 работ, включая 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 2 статьи в изданиях Scopus. На основании результатов работы зарегистрирована база данных пациентов с синдромом диабетической стопы в Федеральном институте промышленной собственности.

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Каковы, на Ваш взгляд, причины того, что диагностический алгоритм у пациентов не соответствовал современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с синдромом диабетической стопы, а также причины нерационального выбора препаратов инсулина?
2. Почему из группы прямых оральных антикоагулянтов в Вашем исследовании были выбраны именно ривароксабан и дабигатран?

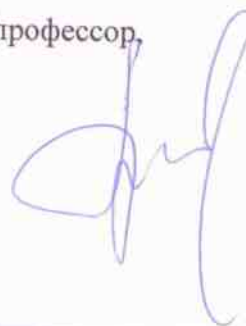
3. Почему при проведении проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности ривароксабана и дабигатрана отсутствовала группа контроля?

Вышеперечисленные вопросы и замечания не затрагивают существа диссертационной работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертация Татьяны Николаевны Кузьминой на тему «Рациональная фармакологическая коррекция синдрома диабетической стопы», выполненная под научным руководством профессора Н.В. Роговой и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области клинической фармакологии и медицинской науки в целом по повышению эффективности фармакотерапии синдрома диабетической стопы. Работа соответствует паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология. Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует «Положению о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 01 октября 2018 года с изменениями от 26 мая 2020 года), а ее автор Т.Н. Кузьмина достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет»
Минздрава России



С.Н. Козлов

Подпись д.м.н., профессора С.Н.Козлова заверяю



214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28
Email: adm@smolgm.ru Тел.: (481) 255 – 02 – 75



Председателю совета 21.2.005.02 на базе
ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академику РАН, д.м.н., профессору
Петрову В.И.

Я, Козлов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, согласен быть официальным оппонентом по диссертации Кузьминой Татьяны Николаевны «Рациональная фармакологическая коррекция синдрома диабетической стопы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук
(14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология),
профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет»
Минздрава России



С.Н. Козлов

Подпись д.м.н., профессора С.Н.Козлова заверяю



СВЕДЕНИЯ ОБ ОПШОНЕНТЕ

по диссертации Кузьминой Татьяны Николаевны «Рациональная фармакологическая коррекция синдрома диабетической стопы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, го рода), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Козлов Сергей Николаевич	1952, РФ	ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии	Доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	Профессор	14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	1. Хайкина Е.В., Козлов С.Н., Булыгина А.А. и соавт. Долгосрочная эффективность и безопасность ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Трудный пациент. - 2020. - Т. 18. - № 11-12. - С. 24-26. 2. Андреев Д.А., Аникин Г.С., Козлов С.Н. и соавт. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Учебник/ Москва: ГЭОТАР-медиа, 2020. (4-е издание, переработанное и дополненное). Под ред. Кукуеса В.Г., Стародубцева А.К., Ших Е.В. 3. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / Москва: МИА, 2017. (3-е издание, переработанное и дополненное).

Заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук
(14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология)

Подпись д.м.н., профессора С.Н.Козлова заверяю

С.Н. Козлов

