

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Соболева Дмитрия Васильевича на тему «Патогенетическое обоснование ранней специализированной хирургической помощи при боевой и ожоговой травме», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность

Диссертационная работа Д.В. Соболева посвящена интересной проблеме, важной как с фундаментальной, так и с практической точки зрения – обоснованию оказания ранней специализированной хирургической помощи раненым и обожженным. На основании богатого клинического опыта, накопленного хирургами ДНР за время локального конфликта, кристаллизовалась концепция двухэтапной системы медицинской эвакуации. Однако, четкого понимания всех аспектов патогенеза боевой и ожоговой травмы до сих не было достигнуто. Диссертационная работа посвящена осмыслению и более глубокому пониманию патогенетических аспектов боевой и ожоговой травмы, моделированию и прогнозированию исхода лечения. На основании клинического материала и проведенных лабораторных исследований было найдено понимание, почему именно ранняя специализированная хирургическая помощь должна стать «золотым стандартом» при лечении пострадавших с ранами и ожогами. Доказано, что наилучшие результаты лечения основываются на патогенетически значимых предикторах, которые позволяют прогнозировать течение раневого процесса и, соответственно, выбрать оптимальную тактику хирургического лечения.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Д.В. Соболева построена по традиционной схеме и состоит из следующих разделов: введение; обзор литературы; материалы и методы исследования; результаты и их обсуждения; анализ и обобщение результатов исследования; заключение; выводы; список использованных литературных источников. Материалы результатов исследований представлены в пяти разделах.

Диссертация изложена на 287 страницах текста компьютерной верстки (244 страниц основного текста, 42 страницы списка литературы) и включает: введение, обзор литературы и методов исследования, пять глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 42 таблицами и 62 рисунками. Список литературы включает 376 источников, в том числе 180 отечественных и 196 иностранных авторов.

Во введении Д.В. Соболев излагает актуальность работы, не вызывающую сомнений, так как осмысление накопленного опыта при

лечении боевой и ожоговой травмы неизбежно приводит как к более глубокому пониманию патогенеза раневого процесса, так и к изменению врачебной тактики эвакуации и оказания специализированной хирургической помощи. К основным перспективным направлениям современной хирургии открытых боевых повреждений относятся: модифицированные методы первичной хирургической обработки раны, динамический активный хирургический контроль состояния раны, локальная и регионарная терапия с использованием современных методов лечения ран и раневых покрытий, возможно раннее закрытие раневых дефектов. Вместе с тем недостаток доказательных данных и опыта применения этих подходов в условиях гражданского здравоохранения стали побудительным мотивом для проведения данного исследования.

Главу I можно условно разделить на три раздела. В первом разделе приводится краткая справка о вооруженном локальном конфликте, выделены наиболее значимые факторы поражения, сформулированы особенности донбасского вооруженного конфликта. Далее подробно рассматривается патогенез как огнестрельной, так и ожоговой раны, описывается цитокиновый каскад, который регулирует воспалительные процессы в ранах. Во втором условном разделе внимание уделяется генам, их аллелям, генотипированию, даются общие представления о генетике. Заключительный раздел первой главы посвящен математическому моделированию и прогнозированию исхода заболевания, приводятся как преимущества, так и недостатки используемых шкал при медицинском прогнозе.

Приятно отметить, что в исследовании диссертанта имеется такой показатель культуры научного исследования, как корректность ссылок на первоисточники. В них диссертант не злоупотребляет перечислением работ своих коллег или известных обзоров.

В главе II Материалы и методы исследований представлены методы исследований и характеристика трех групп больных.

Работа выполнена на материале Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, город Донецк. Исследование построено на принципах выполнения научно-исследовательских работ, которые основаны на фундаментальных и современных тенденциях хирургического лечения ран и ожогов. Методология исследования включала в себя анализ литературы по проблеме оказания помощи пострадавшим в результате боевой травмы, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. Для выполнения поставленных задач и сформулированных основных положений диссертации выполнен анализ литературных источников, проведены патоморфологические, бактериологические, иммуноферментные (определение цитокинов и кортизола), молекулярно-генетические (определение полиморфизма rs1800471 гена TGFb1, rs1800629 гена TNFα, rs3775291 гена TLR3 и rs4986790 гена TLR4) и клиничко-лабораторные

исследования. Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010), STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculatoror.php>) и адекватных математических методов и критериев. Данная часть диссертационной работы Д.В. Соболева изложена достаточно подробно и при необходимости, все описываемые методы, могут быть воспроизведены другими исследователями.

В части **Результаты и обсуждение**, которая содержит 5 разделов, изложены все этапы работы и выполнены все поставленные перед исследователем задачи. Из описания результатов, очевидно, что все использованные для решения поставленных задач подходы были уместными. Диссертантом приведено корректное обсуждение полученных результатов.

В главе III нашло отражение описание проведенных патоморфологических и бактериологических исследований у пострадавших с ранами и ожогами.

В главе IV автором выявлены иммуноферментные и биохимические особенности у пострадавших с ранами и ожогами, описана «гормональная буря», которая сопровождает ранение или ожог.

В главе V автор подробно анализирует полиморфизм генов трансформирующего фактора роста, фактора некроза опухоли, толл-подобных рецепторов, доказывает, что наличие минорных или протективных аллелей в генотипе имеют решающее значение для репаративных процессов в ране.

В главе VI представлены две прогностические модели исхода лечения. Была построена модель исхода лечения, основанная только на генетическом статусе пациента. Далее были выделены наиболее значимые предикторы длительности лечения, количества выполненных операций, на основании чего была создана прогностическая математическая модель, позволяющая прогнозировать исход лечения.

В главе VII приведена усовершенствованная хирургическая тактика при оказании специализированной хирургической помощи на основании прогнозирования исхода лечения, проанализированы результаты лечения – длительность лечения, количество операций, ближайшие и отдаленные результаты, инвалидизация больных.

Выводы работы не вызывают сомнения, полностью соответствуя поставленным задачам, изложены лаконично, четко и обоснованно. Краткое содержание работы в достаточной степени отражено в автореферате. Полученные результаты достоверны и сделанные выводы обоснованы.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Определена структура боевой и ожоговой травмы у пострадавших с ранами и ожогами при оказании специализированной хирургической

помощи, сроки и этапы эвакуации при доставке больных в Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Выявлены ассоциации носительства аллелей и генотипов rs1800471 гена TGFB1, rs1800629 гена TNF α , rs5743708 гена TLR2, rs3775291 гена TLR3, rs4986790 гена TLR4 с длительностью репаративной регенерации ран при сравнении групп больных с неосложненным течением травмы и больных с длительным вялотекущим характером раневого процесса. Впервые комплексно определены изменения продукции TGFB1, TNF α , IL-6, IL-10, IFN γ в динамике лечения, а также определена их зависимость от фонового уровня кортизола, исследованного в начальном периоде травмы. Математически доказана роль отдельных маркеров защиты и их сигнальные уровни в формировании периодов воспалительно-регенераторного процесса, влияние на благоприятный и неблагоприятный характер течения раневого процесса. Проведен поиск связи между полиморфизмом генов и маркерами врожденного иммунитета и адаптивного иммунного ответа у больных с различным репаративным потенциалом при термических повреждениях. Установлено, что определенные аллели и генотипы, а также их сочетания влияли на содержание в крови маркеров цитокинового профиля и определяли характер и тяжесть течения раневого процесса, что позволит рассматривать их в качестве маркеров потенциального риска длительности лечения. Выделены наиболее значимые предикторы длительности стационарного лечения, количества выполненных операций и осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде: генетический прогноз, тяжесть состояния при поступлении, скорость доставки в специализированный центр. Разработана математическая модель для прогнозирования вероятности длительного срока и исхода госпитального этапа лечения больных. При применении нового подхода к хирургической реабилитации, средняя длительность стационарного лечения снизилась с $33,5 \pm 3,4$ суток до $24,3 \pm 2,5$ суток. Предложенная тактика позволила снизить среднее количество операций на одного человека с $2,8 \pm 0,5$, до $1,9 \pm 0,6$. Предложенная хирургическая тактика в раннем послеоперационном периоде позволила снизить количество осложнений с $6,9 \pm 1,8\%$ до $3,3 \pm 1,9\%$. В отдаленном послеоперационном периоде при использовании предложенной тактики ранней специализированной хирургической помощи количество осложнений снизилось с $16,8 \pm 2,0\%$ до $10,1 \pm 3,2\%$. Предлагаемый подход к раннему хирургическому лечению позволил улучшить медико-социальную составляющую лечения – количество инвалидизаций снизилось с $14,2 \pm 1,9\%$, до $4,3 \pm 2,1\%$.

Помимо того, материалы работы используются в преподавательской деятельности на кафедре комбустиологии и пластической хирургии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО.

Замечания по работе:

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. Работа имеет важное клиническое (прикладное) значение.

В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы обсудить следующие:

1. Можно ли рассматривать предложенную модель для лечения длительно незаживающих ран, трофических язв?
2. Какое влияние на исход травмы будут оказывать системные заболевания, такие как сахарный диабет, васкулиты, гипертоническая болезнь и т.д.?
3. Каким способом можно внедрить предложенную модель в широкую практику?

Заключение

По теме диссертации Д.В. Соболева опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 учебных пособий, 14 статей в рецензируемых научных журналах.

Очевидно, Д.В. Соболевым проведена огромная, интересная и важная как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте работа. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важным дополнением в понимании патогенеза раневого процесса. Сформулированные диссертантом положения и полученные выводы могут служить основанием и мотивом для проведения серии последующих фундаментальных и клинических работ.

Работа Соболева Дмитрия Васильевича «Патогенетическое обоснование ранней специализированной хирургической помощи при боевой и ожоговой травме» является самостоятельным законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология.

Заместитель главного врача по
медицинской части ДОКТМО,
д.мед.н., профессор

Донецкое клиническое территориальное
медицинское объединение Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики
Донецкая Народная Республика,
г. Донецк, проспект Ильича, 14
+83 (062) 295-6725
<http://doktmo.org/kontakty/>



И.А. Плахотников