

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 актуальной проблеме, а именно – исследованию патогенетических механизмов репаративных процессов при боевой и ожоговой травме, а также прогнозированию исхода лечения. За время вооруженного конфликта в Донбассе хирургами был накоплен большой клинический опыт при лечении боевой травмы, были сделаны выводы о рациональной хирургической тактике, этапам эвакуации, маршрутизации пострадавших. Это нашло свое отражение прежде всего в учреждениях гражданского здравоохранения, крупных специализированных центрах. Работа Соболева Д.В. с точки зрения патофизиологии подводит теоретический фундамент под полученные результаты лечения пострадавших с ранами и ожогами. В работе были выделены наиболее значимые прогностические признаки исхода лечения, проведены генетические исследования, на основании которых была создана математическая модель как длительности лечения, так и количества выполненных операций, что, в свою очередь, позволило существенно улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты 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, пяти 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, важность понимания патофизиологических и патогенетических механизмов течения раневого процесса для выработки рациональной хирургической тактики,

основанной на индивидуальном прогнозировании исхода лечения. На современном этапе при построении прогностической модели, как правило, не учитывается генетический статус пациента, не смотря на то, что генетическая карта является заданной, неизменной детерминантой. В работе доказывается, что наличие как протективных, так и минорных аллелей генов, оказывает существенное влияние на исход лечения.

В главе I приводятся сведения о о вооруженном локальном конфликте, выделены наиболее значимые факторы поражения, сформулированы особенности донбасского вооруженного конфликта. Далее рассматриваются патогенетические механизмы ожоговой болезни, огнестрельной раны, детализируется важнейшая роль факторов роста и цитокинов в течении раневого процесса. В главе приводятся общие сведения о генах, что позволяет облегчить общее восприятие материала в дальнейшем. Также в главе приводятся сведения о возможности математического прогнозирования исхода заболевания/травмы, преимущества и недостатки существующих шкал, делается вывод о необходимости индивидуального подхода при построении патогенетической модели.

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 TNF α , rs3775291 гена TLR3 и rs4986790 гена TLR4) и клинико-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 патогенетически значимы. Диссертантом приведено корректное обсуждение полученных результатов.

В главе III были изложены результаты гистологического и бактериологического контроля течения раневого процесса.

В главе IV автором подробно отражены механизмы «цитокинового каскада», который сопровождает острую травму, в данном случае – ожоговую или боевую травму. Выявлены иммуноферментные и биохимические особенности течения раневого процесса у пострадавших с ранами и ожогами.

В главе V автор уделит внимание важной проблеме – полиморфизму генов трансформирующего фактора роста, фактора некроза опухоли, толл-подобных рецепторов. Было выявлено, что генетический статус пациента имеет важнейшее значение на длительность репарации и исход лечения.

В главе VI описываются две разработанные математические модели исхода лечения. Одна модель, основанная на генотипе пациента, позволяет прогнозировать длительность репарации при сходной тяжести травмы и соответствующем лечении, как оперативном, так и консервативном. Также была создана более общая и точная модель исхода лечения, в которой учитывались и другие прогностические предикторы – пол, скорость доставки в стационар, время доставки пациента.

В главе VII приведена 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 TGF β 1, 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 TGF β 1, 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 и боевых 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 ГОУ 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. Возможно ли улучшить результаты лечения, если применять мезенхимальные стволовые клетки, культуру фибробластов, PRP-терапию?
2. Какие еще факторы можно ввести в прогностическую модель для улучшения точности прогноза?
3. Возможно ли применять предлагаемые модели в широкой клинической практике?

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 значительная работа. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют полученным данным и являются важным дополнением в понимании патогенеза раневого процесса, позволяют с большой точностью прогнозировать исход лечения. 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.

Заведующий лабораторией клеточного
и тканевого культивирования
ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР,
д.мед.н., профессор

А.Г. Попандопуло

*Заведующий лабораторией клеточного и тканевого культивирования
ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР, д.мед.н., профессор*
А.С. Сусейманов



Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В.К. Гусака
Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики
Донецкая Народная Республика,
г. Донецк, Ленинский проспект, 47
+380 (623) 41-44-00
<http://iursdon.ru/>