

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 важной проблеме, изучению патогенетических механизмов течения раневого процесса при боевой ожоговой травме. Проблема актуальна не только с теоретической точки зрения, но и с точки зрения тактико-лечебных аспектов и медико-социальной составляющей. В работе углубленно рассматриваются механизмы репарации, факторы, влияющие на результаты лечения пострадавших с ранами и ожогами, на основании чего были созданы две математические прогностические модели исхода лечения. В работе освещены аспекты регенерации, гиперцитокинемии, индивидуальной реактивности и генетических особенностей организма, кроме того, выделены и клинические критерии прогноза, на основании которых и стала возможность прогнозирования исхода лечения, была усовершенствована тактика оказания ранней специализированной хирургической помощи. Использование тактики, основанной на прогнозе исхода лечения, позволило улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения, снизить процент инвалидизаций.

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; 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. Травматизм для человечества всегда представлял большую и сложную проблему. В XXI веке он приобрел характер пандемии, которая обусловлена увеличивающимся числом чрезвычайных происшествий природного и техногенного характера, количеством скоростного транспорта и локальными войнами. Поэтому углубленное изучение патогенеза раневого процесса, что приведено в диссертационной работе, учет генетического статуса пострадавшего при прогнозировании исхода лечения, является важным фактором для улучшения результатов лечения.

В главе I выделены особенности вооруженного локального конфликта в Донбассе, даны сведения о патогенезе огнестрельной раны, ожоговой болезни, стадийности и непрерывности процесса. Описаны механизмы продукции и взаимодействия цитокинов, факторов роста, их роль в регуляции раневого процесса. В главе также приведены сведения о генах, их аллелях, их роли в процессе репарации. Кроме того, описываются применяемые прогностические шкалы, их преимущества и недостатки.

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 на основании проведенных патоморфологических и бактериологических исследований было доказано, что выраженность и продолжительность фазы гнойно-воспалительного процесса увеличивается при несвоевременной и неадекватной хирургической обработке ран и неэффективной антибиотикотерапии. Максимальный период фазы воспаления имел место в группе раненых, которые поступали на этап специализированной хирургической помощи с опозданием или после перевода из отделений районных и городских больниц.

В главе IV автором доказывается, что заживление раны – сложный клеточно-опосредованный ответ организма на повреждение, который становится возможным при хорошо организованном и точном взаимодействии гуморальных и клеточных факторов репаративной регенерации у пациентов с ожоговой и боевой травмой. Гиперкортизолемиа неблагоприятно влияет на продукцию TGF β 1, что тормозит миграцию лейкоцитов и пролиферацию фибробластов и эпителиоцитов в ране и увеличивает сроки лечения пациентов. Уровень гиперкортизолемиа не влияет на продукцию TNF α , IL-6, IFN γ и IL-10 ($p < 0,01$). Высокий уровень экспрессии провоспалительных цитокинов является причиной замедления ангиогенеза и формирования грануляционной ткани у пациентов с неблагоприятным течением раневого процесса.

В главе V автор уделит внимание важной проблеме – полиморфизму генов. Было доказано, что гены факторов TGF β 1, TNF α , TLR3, TLR4 принимают активное участие в воспалительно-регенераторной реакции организма на травму. Наличие у этих генов полиморфизмов rs1800471, rs1800629, rs3775291, rs4986790 и отдельных комбинаций генов в аллелях способно увеличить длительность стационарного лечения пострадавших.

В главе VI приводится описание созданной модели исхода лечения. На основании этой модели созданы методы для прогнозирования длительности госпитального лечения и количества операций у больных с травмой. По степени влияния на показатель длительности госпитализации (койко-день) предикторы расположились следующим образом: ГП (83,71 %) > ТП (16,05 %) > ДД (0,24 %), коэффициент множественной корреляции $R = 0,916$; коэффициент детерминации $R^2 = 0,839$, критерий $F = 419,17$ ($p < 0,001$). По степени влияния на количество операций предикторы расположились следующим образом: ГП (67,33 %) > ТП (18,17 %) > П (14,27 %) > ДД (0,23 %), коэффициент множественной корреляции $R = 0,804$; коэффициент детерминации $R^2 = 0,647$, критерий Фишера $F = 109,68$ ($p < 0,001$). Разработанная математическая модель имеет общую точность, равную 75 %, чувствительность – 85 % и специфичность –

65 %.

В главе VII приведена хирургическая тактика при оказании специализированной хирургической помощи. Предложена тактика хирургического лечения, основанная на математическом прогнозе исхода заболевания, включающая в себя индивидуально-дифференцированный подход к выполнению реконструктивных операций.

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

Уточнены особенности динамики раневого процесса при боевой и ожоговой травме в зависимости от вида повреждения, тяжести состояния раненых и направленности лечебных мероприятий. В частности, установлен характер микрофлоры при современной боевой и ожоговой травме, выявлена зависимость выраженности и продолжительности фазы гнойного воспаления от срока поступления раненых, адекватности хирургической обработки раны и этапа оказания хирургической помощи.

Установлены распределения частот генотипов и аллельных вариантов rs1800471 гена TGFB1, rs1800629 гена TNF α , rs5743708 гена TLR2, rs3775291 гена TLR3, rs4986790 гена TLR4 у пострадавших с ранами и ожогами, проживающих в Донбасском регионе.

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.

Установлено, что для неблагоприятного течения раневого процесса характерны максимальные отклонения трансформирующего фактора роста (TGF β 1), провоспалительных (TNF α , IL-6), противовоспалительных цитокинов (IFN γ , IL-10) и кортизола от уровня показателей нормы. При этом IFN γ , IL-10 и гиперкортизолемия не способны подавить чрезмерную продукцию провоспалительных цитокинов – TNF α , IL-6. Высокий уровень экспрессии провоспалительных цитокинов и величины гиперкортизолемии являются причиной замедленной репаративной регенерации.

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. Показано влияние нормо- и гиперкортизолемии на характер направленности динамических изменений регуляторов специфической и неспецифической защиты организма при различной степени выраженности репаративной регенерации.

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 термомеханических повреждениях.

Доказано, что наличие у пациентов минорной аллели C rs1800471 гена TGFβ1; минорной аллели A rs1800629 гена TNFα; минорной аллели T rs3775291 гена TLR3; минорной аллели G rs4986790 гена TLR4, а также сочетаний аллелей CT-AG и TT-AG rs3775291 гена TLR3 и rs4986790 гена TLR4 увеличивало шансы хронического неблагоприятного течения раневого процесса длительного незаживающего характера.

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 прогнозирования длительности лечения боевых и термических повреждений, включающая в свою структуру значимые комбинации генотипов. На основании этой модели созданы методы для прогнозирования длительности госпитального лечения и количества операций у больных с боевой и ожоговой травмой.

Предложена новая тактика хирургического лечения пациентов, основанная на математическом прогнозе исхода заболевания, включающая в себя индивидуально-дифференцированный подход к выполнению реконструктивных операций и представлена ее оценка эффективности.

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

Замечания по работе:

Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. Работа имеет важное клиническое (прикладное) значение.

Однако, можно сформулировать некоторые замечания по работе:

1. В главе «Материал и методы» приводятся известные шкалы ВПХ полностью, а также классификация, предложенная профессором Фисталем Э.Я. в конце XX века. Эти шкалы и классификации давно известны, можно было указать только ссылки на них.

2. Предлагаемые методы контроля течения раневого процесса сложны в применении, в практическом здравоохранении определение генетических факторов невозможно.

3. Предлагаемая тактика лечения возможна только в очень узком спектре лечебных учреждений, а именно – специализированных центрах,

которые обладают необходимым оборудованием, обеспечением, подготовленным квалифицированным персоналом, что делает ее применение невозможным в городских и районных больницах.

4. В работе некоторые рисунки (графики) и таблицы дублируют друг друга, что утяжеляет общее восприятие работы.

Заключение

По теме диссертации Д.В. Соболева опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 учебных пособий, 13 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 отделом координации
научных исследований и прогнозирования
Республиканского травматологического
центра МЗ ДНР,
д.мед.н., профессор

С.Е. Золотухин



Подпись Золотухина
Назначение *Н. А. Воронцов*

Республиканский травматологический центр
Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики,
Донецкая Народная Республика
283048, г. Донецк, ул. Артёма, 106.
Тел.: +38 (062) 311-06-07,
Тел./факс: +38(062)311-05-08,
rtcdon@mail.ru,
<http://trauma-ort.ru>