

УТВЕРЖДАЮ

Директор Института неотложной и
восстановительной хирургии им. В. К. Гусака
профессор

Э. Я. Фисталь

2022 г.

основная печать



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Антроповой Оксаны Сергеевны «Сравнительная патология смертельной и
несмертельной ожоговой травмы в Донецком регионе (клинико-
экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая
физиология

Актуальность для науки и практики

Ожоговая болезнь продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, так как является одной из частых причин летальности и инвалидизации пострадавших. За 12 месяцев 2020 г. на территории Донецкой Народной Республики произошло 13 441 пожаров и загораний, в которых погиб 181 человек, в том числе двое детей. Количество пожаров (загораний) в сравнении с аналогичным периодом 2019 г. увеличилось на 111 % (2019 г. 6 357 пожаров и загораний), также увеличилось количество погибших людей на 20 % (2019 г. 151 человек, в том числе шестеро детей). Материальный ущерб составил 199 млн. 435 тыс. рублей (Республиканский Центр организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий Донецкой Народной Республики).

Цель данного исследования – провести сравнительный анализ эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза и танатогенеза смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецком регионе для разработки патогенетической математической модели прогноза её исходов.

Основные научные результаты и их значимость для науки и производства

На основании проведенного комплексного проспективного

патофизиологического эксперимента, патоморфологического, инструментального, биохимического, токсикологического, иммуноферментного, иммунологического, микробиологического, клинического и математического исследования, выявлена сравнительная патология смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецком регионе.

Автором установлено различия эпидемиологии, этиологии, саногенеза, патогенеза и танатогенеза несмертельной и смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за период военного конфликта. Выявлены патогенетические предикторы развития раннего и позднего ожогового сепсиса, разработана патогенетическая математическая модель прогноза осложнений и исходов ожоговой болезни в клинике и в эксперименте, что имеет важное значение, как для теоретической, так и для практической и профилактической медицины.

Соискателем показано, что среди сопутствующих клинических диагнозов встречались отравления природным или бытовым газом, что с патогенетической точки зрения является весьма некорректным, так как пропан-бутан в реакцию с гемоглобиновым и негемоглобиновым (миоглобин, цитохромы дыхательной цепи митохондрий, глутатионпероксидаза, каталаза) железом, в отличие от угарного газа (CO), не вступает. Поэтому так называемое отравление патогенетически является острой нормобарической гипоксической гипоксией (асфиксией).

Диссертантом на основании проведённого комплексного сравнения патогенеза раннего и позднего ожогового сепсиса можно сделать предположение, что ранний ожоговый сепсис, особенно развившийся в первые сутки после получения ожоговой травмы, сепсисом, в ортодоксальной дефиниции этого состояния как таковым не является. Это состояние в современной анестезиологической и реаниматологической практике принято называть синдромом системного воспалительного ответа, *system inflammatory response syndrome* и синдромом эндогенной интоксикации, *endogenous intoxication syndrome*. При данных состояниях на первое место в патогенезе выходят не септикопиемия и интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов (которые в крови на первые сутки могут и не обнаруживаться), а повреждение

организма и эндотелия сосудов собственными молекулами организма (гиперреактивность): гиперцитокинемия (цитокиновый шторм), резкое повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне эндотелиальной дисфункции, гиперпродукция инфламасом, секвестрация крови, белая кровопотеря, снижение эффективного ОЦК, МОК, клубочковой фильтрации, иммунорегуляторный дисбаланс, развитие шоковых органов: лёгких (дистелектазы, эмфиземация), почек (некротический нефроз), шоковой печени и головного мозга. Из этого следуют и предлагаемые нами ключевые звенья патогенетической терапии: помимо антибиотико- и инфузионной терапии следует проводить противцитокиную и иммунорегуляторную терапию. Поздний ожоговый сепсис из полученных нами данных протекал по классической патогенетической схеме, с развитием септикопиемии и очагами гнойных метастазов в различные органы и ткани (гнойная бронхо- и плевропневмония, гнойный менингоэнцефалит, гнойный нефрит, гнойный гепатит) приводящими к последующей выраженной миелоидной гиперплазии костного мозга бедра и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки.

Антроповой О.С. показано, в случае положительных результатов гемокультивирования следует своевременно провести идентификацию возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам, чтобы предоставить клиницисту полный результат. Критически важным в случаях ожогового сепсиса является ответственное применение антибиотиков (рациональная антибиотикотерапия). Точное определение профиля резистентности возбудителя к противомикробным препаратам с целью проведения наиболее эффективной антибиотикотерапии может существенно повлиять на исход сепсиса у пациента.

Доказано, что уровень ожогового травматизма (МКБ Т 20-Т 32) в Донецкой Народной Республике, по сравнению с данными Российской Федерации и Украины, в два раза ниже и составляет в среднем $1277 \pm 30,5$ случаев в год. Это составляет в среднем $5,52 \pm 0,123$ случая на 10 тысяч населения в год и по удельному весу среди всех остальных видов травм составляет $2,5 \% \pm 1 \%$. Летальность от ожоговых травм составляет $1,7 \% \pm 0,41 \%$. Это связано с географическими, производственными и

демографическими особенностями наших государств. Наличие смертности и летальности от ожоговых травм делает перспективным дальнейшее изучение саногенеза, патогенеза и танатогенеза ожоговой болезни.

Диссертант показал, что саногенез и патогенез крайне тяжёлой несмертельной и танатогенез смертельной ожоговой болезни в Донецком регионе за годы военного конфликта имеет свои особенности, предикторы осложнений и смертельного исхода, которые нами были определены на основании изучения клинического материала.

На основании комплексного математического анализа особенностей ожогового травматизма в Донецкой Народной Республике за годы военного конфликта можно выделить несколько факторов риска получить смертельную ожоговую травму. 1) Мужской пол констатировался в 80 % случаев, риск получить смертельный ожог у мужчин равен 2,46 по сравнению с женщинами, $p < 0,05$. 2) Наличие площади ожога более 60 %, и степени ожога 3-4 вне зависимости от пола. 3) Медиана возраста погибших 49 лет, выживших пострадавших 37 лет (на 12 лет моложе, $p = 0,003$) вне зависимости от пола. 4) Риск получить смертельный ожог после 18 лет составил 2,8, $p < 0,05$. 5) Смертельный ожог открытым пламенем статистически значимо встречался чаще (в 69,2 % случаев и больше на 34,9 % доли несмертельных ожогов открытым пламенем, $p < 0,001$) и риск его получения равен 1,36 и является выше, чем для других видов смертельных ожогов, $p < 0,05$. 6) Термоингаляционное поражение и отравление угарным газом является мощным предиктором смертельного исхода ожоговой болезни, с отношением рисков равным 8,98, $p < 0,05$. 7) Каждый четвёртый погибший находился в состоянии алкогольного опьянения, однако, по нашим данным, сопутствующее алкогольное опьянение не является статистически значимым фактором риска получить смертельную ожоговую травму. 8) Статистически значимых токсикологических различий (отравление угарным газом и алкогольное опьянение) между группами раннего и позднего ожогового сепсиса выявлено не было. В то же время, данные сопутствующие состояния являются весомым отягощающим фактором в развитии ожогового сепсиса.

Определено, что метод гемокультур при развитии раннего ожогового сепсиса является недостаточно информативным. Это может быть связано или с неправильным или недостаточным забором крови, или с ещё не выраженной септикопиемией на данном этапе развития сепсиса, а возможно и её отсутствием. Выявлены несоответствия между культурами, высеваемыми из ожоговой раны при раннем ожоговом сепсисе и гемокультурой. Это может быть, как артефактом метода гемокультур при диагностике раннего ожогового сепсиса, так и следствием контаминации или транслокации микроорганизмов (бактероидов) в кровь из других очагов (кишечник, лёгкие, верхние дыхательные пути) у шоковых пациентов, а также образованием L-форм бактерий, которые не идентифицируются в связи с отсутствием у них клеточной стенки при сохранении своей патогенности.

Установлено, что на основании математического анализа получен 41 поправочный коэффициент для несмертельного и смертельного исхода ожоговой болезни. Эти коэффициенты показывают, во сколько раз показатели у пострадавших лиц отличаются от аналогичных показателей экспериментальных животных. Результаты, полученные в начальном периоде моделирования ожоговой болезни на мелких лабораторных животных, существенно и статистически различимо ($p < 0,001$) отличаются (в пять раз для α -амилазы) от клинических данных, как при несмертельном, так и при смертельном её исходе и могут быть интерпретированы на организм человека с использованием полученных нами поправочных коэффициентов и предложенного способа экстраполяции.

Соискателем доказано, что в случае положительных результатов гемокультивирования следует своевременно провести идентификацию возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам, чтобы предоставить клиницисту полный результат. Критически важным в случаях ожогового сепсиса является ответственное применение антибиотиков (рациональная антибиотикотерапия). Точное определение профиля резистентности возбудителя к противомикробным препаратам с целью проведения наиболее эффективной антибиотикотерапии может существенно повлиять на исход сепсиса у пациента.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Считаем необходимым продолжить работу по изучению и детализации патофизиологических механизмов у данной категории больных, поскольку это позволит выявить различия в саногенезе и патогенезе ожоговой болезни у пострадавших лиц, разработать модель конвертации и дать рекомендации о возможности экстраполяции экспериментальных данных на организм человека.

Полученные новые научные данные могут использоваться в педагогическом процессе медицинских ВУЗов, что позволит повысить качество подготовки специалистов.

Материалы исследования доложены на ряде конференций, съездов, конгрессов. Основные результаты диссертации изложены в 23 печатных научных работах, из которых 11 статей, соответствующих Приказу Министерства образования и науки ДНР № 964 от 25.12.2015 «О публикациях в рецензируемых научных изданиях».

Диссертация изложена на 260 страницах текста компьютерной верстки (200 страниц основного текста, 60 страниц списка литературы) и включает: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, семь глав собственных исследований, анализ и обобщение результатов исследований, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 450 источников, в том числе 215 отечественных и 235 иностранных авторов.

Объём диссертации, её структура и оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к диссертационным работам, представляемым на соискание научной степени доктора медицинских наук.

Заключение

Диссертация Антроповой Оксаны Сергеевны «Сравнительная патология смертельной и несмертельной ожоговой травмы в Донецком регионе (клинико-экспериментальное исследование)» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, на актуальную тему. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для современной

медицинской науки и практики в целом и патологической физиологии в частности. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы.

Работа отвечает требованиям п. 2.1. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Даю согласие субъекта персональных данных на автоматизированную обработку персональных данных

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела отдела термических поражений и пластической хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака «30» август 2022 г., протокол № 8.

Старший научный сотрудник отдела термических поражений и пластической хирургии,
д. мед. н. (14.03.03), доцент



Д. В. Соболев

283045, г. Донецк, пр. Ленинский, 47
Тел.: +38 (062) 3414400
Тел./факс: +38 (062) 3414402
iurs@zdravdnr.ru
<http://iursdon.ru/>