

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри комбустіології та пластичної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України доктора медичних наук, професора Козинця Георгія Павловича на дисертаційну роботу Кравцова Олексія Віталійовича на тему «Діагностика та комбіноване лікування паранекротичних зон опікового ураження», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Актуальність теми дисертації. Актуальність проблеми опіків визначається їх розповсюдженістю та складністю лікування. Найбільш важливим в діагностиці опіків є об'єктивне визначення глибини ураження в зв'язку з принципово різними завданнями лікування глибоких та поверхневих опіків. Визначення патологічних процесів в обпечених тканинах базується на експериментальних дослідженнях для яких необхідна розробка стандартної моделі термічної травми, яка дозволяє моделювати необхідну глибину та площу опікового ураження. Існуючі методи моделювання не повністю задовольняють вимогам стандартизації експериментальних опіків і потребують удосконалення. Остаточна глибина опіку залежить від патофізіологічних процесів в зонах паранекрозу і судинних порушень. Своєчасна та адекватна загальна та місцева терапія дозволяють зберегти життєздатність тканин в цих зонах і зменшити загальну глибину уражень. Опікова рана є основним фактором патологічних процесів при опіковій хворобі, позитивний вплив на рановий процес в динаміці лікування надають біологічні та синтетичні ранові покриття і їх ефективність може бути підвищена процесами модифікації. На ефективність загальної та місцевої терапії може позитивно впливати озоновані препарати, які сприяють потенціюванню лікувальних ефектів лікарських засобів. Місцеве застосування озону забезпечує зниження бактеріального обсіменіння, підвищення парціального тиску кисню в тканинах, зменшення тканинної

гіпоксії, що сприяє регенеративним процесам. Оскільки показники травмування та смертності від опіків залишаються значними, дослідження зі створення нових способів діагностики та лікування і розробка технологій їх застосування можуть вважатися актуальними для наукової та практичної комбустіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України" відповідно до плану науково-дослідних робіт і є фрагментами НДР «Розробити критерії діагностики, методи профілактики та лікування загальних і місцевих гнійно - септичних ускладнень опікової хвороби» (№ держреєстрації 0114U006574), НДР «Розробити методи екстреної некректомії та аутодермопластики з врахуванням об'єктивних методів діагностики та прогнозу ранового процесу глибоких опіків переважно в зонах паранекрозу» (№ держреєстрації 0118U000018) Здобувач був відповідальним виконавцем досліджень.

Новизна дослідження та отриманих результатів. Автором створені засоби діагностики і позитивного лікувального впливу на зону паранекрозу, які забезпечують зменшення деструкції тканин та поліпшують течію ранового процесу, за рахунок розробленого оригінального універсального пристрою для експериментального моделювання опіків, що дозволяв врахувати всі важливі параметри теплового впливу для формування опікової поверхні. Що підтверджувалось термотопографічними дослідженнями, гістологічними результатами й тепловізійними даними.

На підставі експериментальних досліджень розроблено стенд і запропонований спосіб визначення глибини ураження методом імпедансометрії, що дозволяє чітко визначити рівень і ступень деструкції тканин.

Автором доведена залежність гістологічних, гістохімічних і морфометричних змін тканин в зонах паранекрозу від глибини опіку і проведеного лікування в експерименті.

В експерименті проведено динамічне зіставлення морфологічних змін тканин шкіри щурів при моделюванні термічної травми з результатами тепловізійних досліджень в режимі реального часу. При цьому встановлений чіткий прямий взаємозв'язок між тривалістю експозиції термічного агента і його величини зі ступенем тяжкості пошкоджень структур шкіри і інтенсивністю реактивних змін в динаміці термічної травми.

Вперше автором на підставі проведених досліджень розроблено комплекс методів об'єктивної діагностики глибини ураження шкірного покриву при термічній травмі з використанням сучасного діагностичного обладнання (за даними тепловізійного методу, УЗД, магнітно-резонансної томографії), який відповідає сучасним клінічним завданням.

Доведено, що імунний статус і бактеріологічні дослідження опіків з визначенням виду мікроорганізмів, їх кількісного вмісту і чутливість до антибіотиків на тлі гнійно – септичних ускладнень свідчать, що раннє хірургічне лікування тяжкообпечених сприяє нормалізації показників неспецифічної резистентності, гуморального імунітету і цитокінового спектру.

Визначені прогностичні ознаки приживлення шкірних трансплантатів після первинної некректомії й розроблені її комбіновані методи та визначено стан місцевого і загального імунітету в залежності від тяжкості термічної травми і встановлені напрямки його корекції.

Розроблені методи діагностики глибини ураження, вивчення некробіотичних процесів в обпечених тканинах, динаміки ранового процесу і лікувальні засоби загального та місцевого впливу дозволили поліпшити кінцеві результати хірургічного лікування опікових ушкоджень.

Теоретичне значення результатів. Теоретичне значення даного дослідження в тому що на підставі проведених досліджень розроблені нові комплексні підходи до діагностики глибини опікового ураження (тепловізійний метод, ультразвукова діагностика що включає – доплерографію та еластометрію, магнітно – резонансну томографію).

В експерименті розроблен стенд та спосіб імпедансометрії уражених тканин. Розроблен оригінальний універсальний пристрій для експериментального моделювання опіків. На підставі гістологічних, гістохімічних і морфометричних досліджень встановлена термотопографія опікового ураження та взаємозв'язок між факторами термічного ураження.

Розроблені оригінальні методи загального та місцевого лікування опікових ушкоджень і способи хірургічних втручань, які дозволяють позитивно впливати на перебіг ранового процесу, забезпечують оптимальне приживлення аутотрансплантатів і відновлення шкірного покриву в ранні терміни.

Практичне значення результатів дослідження.

Запропонована комплексна інструментальна об'єктивна діагностика глибини і обсягу опікового ураження з використанням магнітно - резонансної томографії, тепловізійної і ультразвукової діагностики, яка дозволяє проводити неінвазивний динамічний контроль стану уражених тканин.

Розроблено в експерименті та застосовано в клініці методи активного інфузійно – медикаментозного і місцевого впливу на зону паранекрозу, що забезпечують скорочення глибини ураження і поліпшення результатів оперативного і консервативного лікування постраждалих. Розроблено та застосовано в клініці оригінальні методики модифікації ксенодермоімплантатів, аутотрансплантатів і синтетичних ранових покриттів, які забезпечують запобігання поглиблення опіків і оптимізацію ранового процесу.

Запропоновано нові модифікації оперативних втручань при глибоких опіках, які дозволяють позитивно впливати на перебіг ранового процесу, забезпечують максимально можливе приживлення аутотрансплантатів і відновлення шкірного покриву в оптимальні терміни. Вирішені актуальні питання важливих проблем опікової хвороби: детоксикації, рівня бактеріально – запальних процесів, підготовки опіків до аутодермопластики, оцінка ефективності лікування глибоких опіків.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику діяльності ряду наукових установ системи Національної академії медичних наук, Міністерства охорони здоров'я та Військово-медичних клінічних центрів.

Розроблені лікувально-діагностичні методики внесені до реєстру нововведень інформаційного бюлетеня «Журнал Національної академії медичних наук України».

Ступінь обґрунтованості й вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені в дисертації.

В дисертації аналізуються результати експериментальних досліджень у 64 щурів з модельованими опіками різної глибини ураження, у яких для діагностики застосовані імпедансометрія та тепловізійний метод дослідження та методи місцевого та хірургічного лікування. Також аналізуються результати обстеження та лікування 528 хворих з опіками різної площі та глибиною ураження, серед яких 289 хворих склали основну групу та 239 хворих групу порівняння які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Харківському опіковому центрі з 2014 по 2019 роках. У хворих основної групи застосовані розроблені автором методи діагностики, загального, місцевого і хірургічного лікування термічних уражень. В групі порівняння хворі одержали традиційні способи діагностики та лікування. У досліджених групах використовували сучасні методи лабораторної та інструментальної

діагностики. Обсяг досліджень є репрезентативним і достатнім для отримання висновків та практичних рекомендацій.

Автор у достатньому обсязі застосував сучасні методи статистичного обчислення і аналізу отриманої інформації, тому вірогідність результатів і порівнянність груп дослідження не викликає сумнівів. Висновки роботи є логічними та чітко сформульованими і відповідають меті та завдання дослідження.

Зміст роботи.

Дисертаційна робота викладена на 439 сторінках, побудована у відповідності до вимог, які пред'являються МОН України, містить вступ, огляд літератури, шість розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, який включає 318 джерело (162 - кирилицею, 156 – латиницею), додатки. Дисертацію ілюстровано 147 рисунками та 30 таблицями.

Здобувач у **першому розділі** переконливо аргументує актуальність досліджуваної проблеми, формулює мету і задачі роботи, розкриває наукову новизну і практичне значення отриманих результатів. В першому розділі викладено огляд літератури, який містить аналіз сучасного стану діагностики та загального, місцевого та хірургічного лікування хворих з опіками, а також питання експериментального моделювання термічних уражень. Розділ читається із зацікавленням, свідчить про компетентність дисертанта в проблемі експериментальних опіків і лікування термічних ушкоджень. В підсумку дисертант відзначив, що можливості покращення діагностики і патогенетичного лікування опіків на сучасному етапі розвитку медичної науки і практики вичерпані ще не повністю.

В другому розділі подані експериментальна та клінічна частини. Експериментальна частина дослідження виконана автором на 64 лабораторних щурах – самцях лінії WAG вагою 180-220 г, які були

розподілені на три групи в залежності від завдань експерименту: розробка пристрою та способу моделювання (8 тварин) і вивчення термотопографії (9 тварин), вивчення гістологічних змін при опіках різної глибини ураження та їх лікування (38 щурів), у тих тварин виконані також експериментальні імунологічні дослідження та імпедансометрія (9 тварин).

Клінічні дослідження виконані на базі відділення опіків ДУ«Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» та опікового відділення КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР.

У дослідження було включено 528 хворих з опіками різної площі та глибини ураження, у віці від 2 до 62 років. Чоловіків з них – 290 (54,9%), жінок – 212 (40,1%), дітей – 26 (5,0%) Пацієнти були розділені на дві групи: в першій основній групі (289) – лікування проводилося із застосуванням розробленого комплексу лікувально-діагностичних методів та другу групу порівняння (239) – лікування проводилося традиційними методами.

Основну групу склали 289 пацієнтів з опіками різної площі та глибини ураження які надійшли в перші 24 години з моменту травми. Вік коливався від 2 до 62 років. Загальна площа опіку склала від 4 до 62 % п.т. Загальна площа глибокого опіку була від 3 до 39 % п.т.

Групу порівняння склали 239 пацієнтів з опіками різної площі та глибини ураження які надійшли в перші 24 години з моменту травми. Вік коливався від 2 до 60 років. Загальна площа опіку склала від 10 до 60 % п.т. Загальна площа глибокого опіку була від 5 до 37 % п.т.

Стан імунного статусу і бактеріологічна характеристика ран дисертантом вивчені у 35 пацієнтів з опіками, які були розподілені на три підгрупи в залежності від проведеного загального і місцевого, в тому числі хірургічного лікування. Першу основну підгрупу склали 13 постраждалих, другу основну підгрупу 12 пацієнтів, які входили до складу основної групи та групу порівняння - 10 хворих.

Інфузійна терапія основних підгруп включала введення озонованих розчинів реополіглюкіну та реамберіну. При поверхневих ураженнях у хворих першої підгрупи виконувалась секвенційна некректомія з ксенопластикою модифікованими озонованим ліпіном ксенодермоімплантатами. У хворих другої основної підгрупи в місцевому лікуванні поверхневих уражень були використані синтетичні ранові покриття зі зрошенням багатокомпонентним розробленим нами розчином. На ділянках глибоких опіків виконувалася первинна некректомія або з одномоментною аутодермопластикою, або підготовка ран до шкірної пластики проводилася етапними перев'язками з препаратами, відповідними стадії ранового процесу.

Основні 3 підгрупи склали 58 хворих: 1 основна підгрупа - 21 пацієнт, яким виконувалося загальне і місцеве лікування за розробленою методикою. В якості цитопротекторів прямої дії використовували озоновані розчини реамберіну (сукцината) і реополіглюкіну (декстрану), при цьому озонований реамберин вводили місцево шляхом інфільтрації зони опіку, одночасно інфузійну терапію проводили шляхом послідовного введення озонованих реополіглюкіну і реамберіну. 2 основна підгрупа - 26 пацієнтів, у яких проводилася місцева інфільтрація композиційним розчином який включав антисептики, стимулятори регенеративних процесів і знеболюючих препаратів на водній основі і 3 основна підгрупа - 11 постраждалих у яких в зоні субфасціального термічного ураження виконувався ліпографтінг в якості підготовки для наступної операції реваскуляризації.

Групу порівняння склали 43 постраждалих с аналогічними за глибиною та площиною ураження опіками. Хворим в групі порівняння виконувалося традиційне лікування. Пацієнти всіх груп госпіталізовані в Харківський опіковий центр в перші $12 \pm 3,2$ годин з моменту травми.

В роботі застосовані сучасні методи дослідження: зміст ЦІК та концентрація пептидів середньої молекулярної маси в сироватці крові, фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів, визначення змісту аутоімунних антитіл, проліферативна активність лімфоцитів. Проведено

сучасне гістологічне та імуногістологічне дослідження для визначення глибини пошкодження тканин. В клініці досліджено сучасні ультразвукові, томографічні та магнітно-резонансні дослідження, а також метод імпедансометрії.

Всі отримані дані по шукачем оброблялися з використанням стандартного пакету Microsoft Office 2007 і пакета статистичних програм SPSS 13,0.

У третьому розділі надано опис створеного автором універсального пристрою для моделювання стандартних термічних уражень, який дозволяє урахувати всі важливі параметри термічного впливу на опікову поверхню. Розроблений пристрій було використано у проведених дослідженнях термотопографії зони термічного ураження, а також серія експериментів з визначення ефективності оригінальних засобів місцевого лікування.

Автор сформував три групи експериментальних тварин. Тварини першої групи порівняння, не піддавались будь-якому лікувальному впливу загального і місцевого характеру. В другій групі тварин проводилась інфільтрація зони опіку озонованим 1,5% розчином реамберину. В третій групі тварин після секвенційної некректомії післяопераційні дефекти вкривали модифікованими в озоновому розчині з додаванням ліпіну і димексиду, ксенодермоімплантатами.

Автором було встановлено прискорення очищення від некротичних тканин і інтенсифікації регенераторних процесів в основних групах, що було пов'язано з використанням озонованих препаратів і ксенодермоімплантатів на підставі гістологічних, гістохімічних, морфометричних досліджень, а також процесів колагеноутворення.

На основі отриманих результатів було встановлено, що найкращий лікувальний ефект отримано в третій основній групі тварин після секвенційної некректомії із закриттям післяопераційного дефекту ксенодермоімплантатом модифікованим озонованим ліпіном.

Четвертий розділ «Удосконалення способів інструментальної діагностики глибини термічного ураження в експерименті та клініці» присвячений аналізу результатів експериментальних та клінічних інструментальних методів діагностики глибини ураження. Пошукач наводить схему розробленого приладу та спосіб визначення життєздатності тканин методом імпедансометрії, що дає можливість диференціації поверхневих та глибоких опіків в експерименті.

В клінічних умовах для діагностики глибини ураження та диференціації поверхневих і глибоких опіків, дисертант використовував метод ультразвукової діагностики та її сучасні технології – еластографію і еластометрію. Компресійна еластографія дозволяла автору встановити наявність глибокого опіку. У цих зонах верифікація діагнозу виконувалася методом зсувної хвилі яка дозволяла діагностувати наявність місцевого компартмент - синдрому і встановити необхідність виконання дренуючих операцій.

Спосіб ультразвукової діагностики глибини опіків включав доплерівське дослідження мікроциркуляторного русла в оточуючих тканинах і дослідження магістрального кровотоку в артеріях судин, що забезпечують кровопостачання зони опіків з обчислюванням середніх значень його лінійних і об'ємних показників. Спосіб дозволяв виявити глибину зони паранекрозу, ступінь структурних змін в ній і характер взаємин з зоною гемодинамічних порушень, що було підґрунтям для обґрунтування загальних та місцевих лікувальних засобів.

Використання тепловізійного способу для діагностики глибини ураження дозволяло шляхом порівняння змін поверхневих температур оцінити функціональний стан артеріол і венул в зонах пошкодження по їх максимальній констрикторній і вазоділятаційній функції. Для об'єктивного визначення глибини опіку і об'єму некротизованих тканин пошукачем був використан метод магнітно-резонансної томографії. Послідовність

застосування методів комбінованої діагностики стану уражених тканин визначався розробленим дисертантом алгоритмом.

У п'ятому розділі приведені результати вивчення імунної системи та імунного статусу при опіках в експерименті та клініці. В експерименті вивчені при моделюванні стандартизованих опіків і двох варіантів лікування вивчено стан основних показників імунітету і імунної відповіді в динаміці спостереження до 14 діб.

Виконані дослідження свідчать про нормалізацію імунологічних показників при застосуванні запропонованої лікувальної тактики. Динаміка імунологічних показників в процесі лікування пацієнтів з досить тяжкою термічною травмою відповідала загальному стану обпечених і рановому процесу. Мікробіологічні дослідження свідчили про необхідність проведення антибіотикотерапії з урахуванням чутливості мікрофлори конкретного хворого до антибактеріального препарату.

Шостий розділ присвячений аналізу оцінки готовності опікових ран після первинних некректомій для проведення операцій шкірної пластики. На основі отриманих результатів дослідження, автор стверджує, що найбільш придатними для визначеної цілі виявились два сучасних інструментальних метода: магнітно – резонансна томографія та тепловізійні дослідження.

Застосування прогностичних ознак одержаних за допомогою зазначених інструментальних методів забезпечували оптимальне приживлення аутодермотрансплантатів навіть при виконанні первинної некректомії при субфасціальних опіках.

В сьомому розділі проаналізовані результати використання модифікованих ксенодермоімплантатів і ранових покриттів, а також засобів профілактики післяопікових уражень. Модифікація ксенодермоімплантатів і ранових покриттів при активному місцевому впливу на навколо ранову зону паранекрозу дозволяло запобігти поглибленню опіку, забезпечити скорочення терміну епітелізації при прикордонних опіках і зменшити необхідну кількість операцій аутодермопластики.

Механізмом дії автором визначено за рахунок поліпшення мікроциркуляції в зоні паранекрозу і оксигенацію тканин. Застосування озонованих препаратів дозволяло прискорити епітелізацію донорських полів, а двошарове використання донорської ділянки запобігало розвитку дефіциту донорських ресурсів.

В заключному розділі роботи дисертант підсумовує основні результати виконаного експериментального і клінічного дослідження. Проведення діагностики глибини ураження було ґрунтоване на нових і адаптації комбустіологічних цілям існуючих методів. А створений на їх базі алгоритм дозволив підвищити можливості об'єктивної діагностики та запропонувати оригінальні методи лікування.

Автором запропонована модифікація аутодермотрансплантатів, ксенодермоімплантатів та синтетичних ранових покриттів і комплексу медикаментозних препаратів загальної та місцевої дії які дозволили запобігати поглибленню опікових ушкоджень. Запропонований алгоритм лікування хворих з опіками різної глибини ураження забезпечив зменшення остаточної глибини опікового ушкодження і покращення показників течії ранового процесу. Дисертант в заключенні підсумовує результати наукових експериментальних та клінічних досліджень, розглядає проблему раннього хірургічного лікування хворих з дермальними опіками на основі розроблених методів діагностики та лікування насамперед паранекротичної зони.

Отримані автором результати наукових досліджень відповідають поставленій меті та завданням дослідження і відображають основні положення дисертації. Висновки дисертації є логічними і науково обґрунтованими.

Практичні рекомендації конкретні та мають вагомий значення для лікування хворих з термічною травмою.

Автореферат дисертації за стилем та формою написання цілком відповідає загальним вимогам, відображує зміст і головні результати дисертаційної роботи.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи відповідають дані отримані в експериментальній частині даним отриманим в клініці?
2. Які морфологічні особливості опеченої шкіри визначені Вами при запропонованих вами методах лікування?

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 61 наукова праця, з них – 24 у фахових журналах, рекомендованих МОН України та 1 стаття у зарубіжному виданні, що цитується у наукометричній базі SCOPUS, 6 тез у матеріалах конгресів, з'їздів та конференцій, отримано 30 патентів України. Опубліковані роботи повністю відображають зміст дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Запропоновані автором алгоритми обстеження та лікування хворих з опіками надають можливість комбустіологам надавати сучасну допомогу на всіх етапах діагностики, загального, місцевого та хірургічного лікування поверхневих та глибоких термічних уражень. Матеріали дисертації слід впровадити в роботу опікових та відділень гнійної хірургії України, використовувати при викладанні хірургічної спеціальності для студентів старших курсів медичних університетів та слухачів академій післядипломної освіти.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кравцова Олексія Віталійовича на тему «Діагностика та комбіноване лікування паранекротичних зон опікового ураження» є завершеною, самостійною науковою працею, яка вирішує наукову проблему діагностики та лікування опіків різної глибини ураження та вносить вагомий внесок у визначення етіології та патогенезу розвитку термічних уражень з науковим обґрунтуванням розроблених методів діагностики та лікування.

Таким чином, дисертація Кравцова О.В. за змістом, новизною та практичним значенням цілком відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – «Хірургія».

Офіційний опонент –

лауреат Державної премії України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
завідувач кафедри комбустіології та
пластичної хірургії Національної медичної
академії післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Г.П. Козинець



Handwritten signature of G.P. Kozinets and a blue rectangular stamp reading 'МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ', 'НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА', 'АСВІДЧУННЯ', 'СЕКРЕТАР', and the date '6.09.2020'.