

ВІДГУК

**офіційного опонента Савицького Івана Володимировича,
професора, доктора медичних наук, професора кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету МОЗ України
на дисертаційну роботу Ступницького Мирослава Андрійовича
«Патофізіологічні механізми розвитку та критерії ризику ускладнень
поєднаної торакальної травми»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03
при Харківському національному медичному університеті
за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія**

1. Актуальність теми.

На сьогоднішній день травма за частотою і летальністю посідає перше місце серед осіб молодше 50 років і четверте місце серед усіх вікових категорій. Щорічно від політравми, за даними ВООЗ, гине більше 2 мільйонів людей. У цілому в структурі травматизму у мирний час політравма складає 12 – 15 %.

У нашій країні спостерігається щорічне зростання кількості потерпілих з політравмою на 6,8 – 10 %. Середній відсоток таких пацієнтів у травматологічних стаціонарах становить 8,5 – 29 %.

Торакальна травма серед політравм складає до 25 % випадків. Після черепно-мозкових ушкоджень, це найчастіша причина летальності. Близько 93 % ускладнень під час дорожньо-транспортних пригод пов'язані із торакальним компонентом.

Також відомо, що значна частина смертельних випадків від важких травматичних пошкоджень відбувається уже після стабілізації стану хворого у стаціонарі. На сьогоднішній день немає повної картини патофізіологічних механізмів розвитку поліорганної недостатності у разі поєднаної торакальної травми, а одним з найменш вивчених аспектів реакції організму на тяжку травму залишається роль біохімічних змін в реалізації синдромів органних дисфункцій.

Також у достатній мірі не розроблені інформативні прогностичні методи важкості стану пацієнтів з тяжкою поєднаною торакальною травмою (ПТТ).

У зв'язку з цим, вивчення патофізіологічних механізмів порушення гомеостатичної функції організму на етапах посттравматичного періоду є пріоритетним науковим напрямком, спрямованим на покращення патогенетичного лікування та попередження ускладнень.

Таким чином дисертаційна робота Ступницького М.А. «Патофізіологічні механізми розвитку та критерії ризику ускладнень поєднаної торакальної травми» є актуальною та відповідає сучасним потребам медичної науки та практики.

2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.

Дисертація виконана у Харківському національному медичному університеті відповідно до плану науково-дослідної роботи «Міжклітинні взаємодії в патогенезі запалення: взаємодія еозинофілів і тканинних базофілів» (№ державної реєстрації 0109U001742), в рамках наукової проблеми «Вивчення загальних закономірностей патологічних процесів і розробка засобів їх корекції» (№ державної реєстрації 0103U004546) та науково-дослідної теми пріоритетного фінансування МОЗ України «Наукове обґрунтування біохімічної моделі структурно-метаболических порушень внаслідок впливу шкідливих чинників, як прогностичної основи діагностики донозологічних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0199U001763).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором уперше визначено нові аспекти патогенезу тяжкої поєднаної травми грудної клітини у ранньому посттравматичному періоді.

Уперше встановлено, що аналіз патохімічних маркерів в залежності від доби посттравматичного періоду має значне прогностичне значення щодо летальності травматичної хвороби тяжкої ПТТ. Таким чином, проведені вищезазначені дослідження дозволили розробити прогностичну модель оцінки тяжкості порушення гомеостазу при ПТТ, на основі якої автором було створено схему

декомпенсації травматичної хвороби поєднаної торакальної травми.

Новими та інформативними є отримані в ході дослідження дані про механізми порушення обміну мікроелементів протягом раннього посттравматичного періоду. Вперше виявлено, що у травмованих пацієнтів спостерігається зниження концентрацій мікроелементів в плазмі крові за рахунок крововтрати, зменшення насичення трансферину залізом та церулоплазміну міддю, а також зростання співвідношення цинк/альбумін, як наслідок травми кісток.

У дисертаційній роботі вперше виділено чіткі градації ступенів тяжкості оксидативного стресу у пацієнтів з тяжкою ПТТ відносно рівня летальності.

Установлено, що результати дослідження концентрації альбуміну на 1-2-гу добу та α 1-глобулінів на 3-4-ту і 5-6-ту доби посттравматичного періоду можуть використовуватись як маркери оцінки тяжкості стану пацієнтів.

Уперше виявлено взаємозв'язок між концентрацією гострофазових білків та рівнем травматичного шоку на 1-2-гу добу після травми.

Дисертантом уперше встановлено та статистично обґрунтовано, яким має бути бажаний рівень гемоглобіну для пацієнтів з тяжкою ПТТ на 1-2-гу добу після травми за для забезпечення позитивного прогнозу.

Наведені докази негативного прогнозу щодо виживання при поєднаному впливі тяжких торакальної та черепно-мозкової травм.

Виявлено порушення балансу цитокінів і їх рекрутинг незрілих форм, що є інформативним у контексті підтвердження системної запальної реакції у пацієнтів з тяжкою поєднаною торакальною травмою. Здійснено моніторинг маркерів ендогенної інтоксикації у ранньому посттравматичному періоді ПТТ. Показано дискордантні зміни в залежності від кінцевого результату травматичної хвороби.

Автором було проведено дослідження впливу інфузійної терапії на концентрацію досліджуваних у ході роботи патофізіологічних маркерів. Виявлено її негативний характер, а також отримано нові дані щодо необхідності раннього ентерального харчування у пацієнтів з досліджуваною патологією.

4. Теоретичне та практичне значення роботи.

Автором зроблено значний вклад у вивчення патогенезу раннього

посттравматичного періоду у пацієнтів з поєднаними пошкодженнями грудної клітки. Дане дослідження можна розглядати як фундамент для розробки нових методів діагностики тяжкої ПТТ, опираючись на патогенетичні зміни проаналізованих показників, їх взаємозв'язок та динаміку у ранньому посттравматичному періоді. Створено інформативну прогностичну модель летальності при досліджуваній патології, що дало можливість створити схему патогенезу поєднаної торакальної травми в цілому та визначити значущість кожної його ланки.

Автором зроблено значний внесок у розвиток якісного прогнозування результатів тяжкої ПТТ. Також проаналізовано індивідуальні реакції організму у відповідь на політравму, що дозволяє вдосконалити застосування етапної тактики хірургічного лікування «Damage control» у пацієнтів з ПТТ, та може бути використано для прогнозу ефективності реакції організму на лікувальні заходи.

Встановлені граничні значення рівнів маркерів, які відображають прогресування патофізіологічних процесів окремих етапів раннього посттравматичного періоду у пацієнтів з ПТТ, що дає можливість лікарю визначити рівень порушення гомеостазу, точно встановити ступінь тяжкості перебігу травматичної хвороби, об'єктивно провести корекцію лікування та здійснювати контроль за ефективністю призначеної терапії.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Побудова та організація роботи логічні та послідовні. У клініко-лабораторних дослідженнях застосовані сучасні об'єктивні методики, які адекватні поставленим завданням. Їх вибір є достатнім та інформативним для вирішення поставлених завдань.

Обстежено 73 пацієнти чоловічої статі з важкою поєднаною травмою грудної клітки. Контрольна група – 15 здорових чоловіків тієї ж вікової групи. Критерії виключення та включення у дослідження зазначено.

Структура проведеної роботи є адекватною вирішенню завдань дослідження. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не

викликає сумнівів.

Висновки сформульовані в повній мірі, вони є лаконічними та обґрунтованими.

6. Структура та обсяг дисертації.

Дисертація Ступницького М.А. побудована традиційно, згідно вимог до кандидатських дисертацій і містить 196 сторінки тексту комп'ютерного набору. Робота складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження і клінічної характеристики пацієнтів. Розділ власних досліджень має дев'ять структурованих підрозділів, розділ аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків та переліку використаних джерел літератури, який містить 239 джерел (з них 97 – кирилицею, 142 – латиницею), що займають 26 сторінок. Текст роботи ілюстрований 23 таблицями, 21 рисунком, 1 схемою, які є наочними та інформативними.

Текст дисертації, як за змістом, так і редакційно, викладено та оформлено дисертантом якісно. Викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує позитивної оцінки.

7. Характеристика розділів роботи.

У вступі автор обґрунтовує актуальність обраної теми, розкриває зв'язок з науковою програмою, формулює мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, наводить кількість публікацій за темою дисертаційної роботи. Дисертант досить повно відобразив сутність і стан наукової проблеми та її значущість, підстави та вихідні дані для розроблення теми, обґрунтував необхідність проведення дослідження за темою дисертаційної роботи.

Проведений аналіз літератури дозволив дисертанту чітко сформулювати шляхи досягнення поставленої мети та вирішення задач дослідження.

Автором зазначено, що дослідження виконувалось у рамках договору про співпрацю між Харківським національним медичним університетом та названим лікувальним закладом з урахуванням етичних і законодавчих норм та вимог

виконання наукових досліджень. Комплекс лікувально-діагностичних заходів здійснювався у відповідності до чинного законодавства Міністерства охорони здоров'я України (Накази МОЗ України від 15.01.2014 р. № 34 та від 04.07.2007 р. № 370). Усі пацієнти були інформовані щодо мети та завдань дослідження і дали письмову інформовану згоду. У разі, якщо стан пацієнта був критичний, або не дозволяв отримати згоду, останню надавали родичі. Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових та медичних досліджень з участю людини» з поправками 2008 р., «Порядку проведення клінічних випробовувань лікарських речовин та експертизи матеріалів клінічних досліджень» та «Типового положення про комісії з питань етики», що затверджені Наказом міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2012 р. № 523.

Вказано терміни забору крові для проведення досліджень. Були проаналізовані наступні параметри: показники загального аналізу крові, загальний білок, співвідношення білкових фракцій, активність каталази, концентрація сульфгідрильних груп та малонового діальдегіду, рівень карбонільних груп білків, концентрація міді у плазмі крові, концентрація заліза та залізо зв'язувальна здатність плазми крові, концентрація цинку, молекул середньої маси, сечовини, креатиніну, церулоплазміну та гаптоглобіну. Досліджувався стан коагуляційної системи крові. Проведено визначення протромбінового часу, концентрації фібриногену, напівкількісне вимірювання фібрин-мономерів. Також визначались концентрації фактору некрозу пухлин- α (TNF- α) та інтерлейкінів: IL-4, IL-1 β та IL-10.

У розділі вказано також, що при оцінці тяжкості пошкоджень у пацієнтів та їх стану були використані наступні шкали: «Abbreviated Injury Scale» (AIS), «Injury severity score» (ISS), «Polytraumaschlüssel» (PTS), «Военно-полевая хирургия-механическая травма» (ВПХ-МТ), «Revised trauma score» (RTS) та модель «Trauma score-Injury severity score» (TRISS). Зазначено, що проводилася оцінка рівня травматичного шоку. В достатній мірі зазначено і описано методики дослідження, вказано необхідні посилання, назви методів та обладнання.

Методи статистичної обробки описані чітко та в достатньому обсязі.

Описано побудову математичної моделі декомпенсації травматичної хвороби тяжкої поєднаної торакальної травми.

У другому підрозділі даного розділу інформативно надана характеристика двох груп дослідження. Сформовано 6 наочних таблиць, у яких також надані результати статистичної обробки.

Третій розділ дисертації «Патогенетичні обґрунтування моніторингових критеріально-значимих показників тяжкості травматичної хвороби поєднаної торакальної травми» складається з дев'яти підрозділів, в яких представлено результати проведених досліджень.

У підрозділі 3.1 патогенез травматичної хвороби тяжкої ПТТ проаналізовано з точки зору синдрому взаємного обтяження. Вказано, що розвиток тканинної гіпоксії, універсального фактора патогенезу синдрому взаємного обтяження, прогресує при травмі грудної клітки та комплексно погіршує стан при поєднанні з черепно-мозковою травмою (ЧМТ). На основі проведених досліджень автор стверджує, що наявність ЧМТ значно збільшує імовірність летального результату. При аналізі цього підрозділу також варто відзначити побудову автором таблиць спряженості із зазначенням чутливості, точності, специфічності, прогностичної цінності та інших параметрів. Також автор зазначає, що наявні рутинні клінічні показники та шкали оцінювання тяжкості механічних пошкоджень не є досить інформативними для прогнозу виживання потерпілих з поєднаною торакальною травмою.

У підрозділі 3.2 оприлюднено результати аналізу змін кисеньтранспортної функції крові при підслідній патології. У даному підрозділі автором проведені порівняльні характеристики між показниками крові (гемоглобіном, гематокритом, еритроцитами, насиченням гемоглобіну киснем, вмістом кисню у крові) та їх змінами і особливостями щодобово, кореляції із видами травм та тяжкістю шоку. Надана характеристика виявленої анемії і сформовано прогностичні критерії за допомогою ROC-аналізу.

У підрозділі 3.3 проведено різнопланові дослідження між загальним білком та білковими фракціями плазми крові. Визначено прогностичні маркери тяжкості досліджуваної патології, підкреслена роль α 1-глобулінів. Відмічається позитивний

вплив ентерального харчування. Звертається увага на вплив інфузійної терапії на стан досліджуваних маркерів.

Підрозділ 3.4 присвячений дослідженню білків гострої фази. Виявлено, що зниження церулоплазміну найбільш виражено в групі з летальним результатом. Варто відзначити, що позитивним є момент обґрунтування вибору оксидазного методу дослідження церулоплазміну. Зазначено, що в посттравматичному періоді утворюється церулоплазмін з недостатньою кількістю міді, який є неактивною та не функціонуючою формою. Також вказано, що церулоплазмін можна розглядати, як показник, що інформує про стан про- та антиоксидантного балансу і важливий прогностичний критерій завершення патологічного процесу. Патогенетично обґрунтовано різнонаправленість динаміки концентрації гаптоглобіну, що найбільш виражена на 3-4-ту добу. Оприлюднено результати дослідження загальної залізовв'язувальної здатності.

У підрозділі 3.5 вказано та обґрунтовано результати дослідження фібриногену та проторомбінового часу. Підтверджено теорію про роль каскадів коагуляції в патогенетичних механізмах, що призводять до летальності. Проведено дослідження β нафтолового тесту, позитивний результат якого на 5-6-й день теж є несприятливим прогностичним фактором.

Підрозділ 3.6 присвячений аналізу вмісту мікроелементів в плазмі крові. Значна увага приділяється порушенням обміну міді, що обґрунтовано і її роллю в синтезі церулоплазміну і власне ранозаживляючою функцією даного мікроелементу.

У підрозділі 3.7 різнопланово проаналізовано реакцію імунної системи на досліджувану патологію.

Важливе прогностичне значення має підрозділ 3.8 в якому автор оприлюднює результати дослідження стану синдрому ендогенної інтоксикації, як невід'ємної ланки патогенезу травматичної хвороби.

І в завершенні 3-го розділу опубліковано дані про рівень оксидативного стресу, які відіграють значну прогностичну роль, а також є невід'ємною складовою розуміння патогенезу поєднаної торакальної травми.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор чітко

узагальнює отримані результати, порівнюючи свої дані з літературними, що свідчить про його вміння фахово аналізувати результати наукових досліджень.

Висновки логічні, стислі, відображають отримані результати, відповідають меті та завданням дослідження та свідчать про завершеність роботи.

Список літератури складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису ДАК України.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових праць, зокрема 12 статей, 6 з яких представлені у наукових фахових виданнях України, 4 статті – у закордонних наукових виданнях медичного спрямування, 15 тез – у матеріалах Всеукраїнських і міжнародних науково-практичних конференцій і конгресів, отримано 1 патент на корисну модель.

Апробація роботи проведена на VII Міжрегіональній науковій конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Луганськ, 29 травня 2009 р.), IV та V міжнародних конференціях молодих учених «Біологія: від молекули до біосфери» (Харків, 17-21 листопада 2009 р. та 22-25 листопада 2010 р.), Міжвузівських конференціях молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 19-20 січня 2010 р. та 20 січня 2016 р.), 3-rd, 7-th and 9-th International scientific interdisciplinary congresses for medical students and young doctors (Харків, 14-16 квітня 2010 р., 15-16 травня 2014р. та 19-20 травня 2016 р.), Науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини» (для молодих вчених) (Запоріжжя, 12 листопада 2013 р.), International scientific conference «Modern advances in forensic science and expertise» (Ужгород, 29 квітня – 2 травня 2015 р.), Першій міжвузівській науково-практичній конференції для молодих вчених, студентів та лікарів-інтернів «Актуальні проблеми лабораторної медицини» (Харків, 17-18 грудня 2015 р.), IV Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-й годовщине со дня рождения Н.Г. Сергиенко «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической биохимии» (Харків, 27 травня 2016 р.).

9. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.

Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України і містить усі основні положення дисертації.

10. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити деякі **побажання**:

Джерела, на які посилається автор при описі об'єктивної характеристики тяжкості політравми, датуються 1995 та 1999 роками відповідно. Бажано в подальшому використовувати більш нові літературні дані.

У той же час варто відзначити, як вагомий позитивний момент, значну кількість та інформативність досліджуваних показників, а також критеріїв характеристики пацієнтів.

Подекуди зустрічаються граматичні та орфографічні помилки. В огляді літератури доцільно було не так об'ємно проводити аналіз щодо механізмів порушення функціонування імунної системи.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Чим можна пояснити ще більш виражене зниження в обох групах гемоглобіну, гематокриту та еритроцитів на 3-4-ту добу в порівнянні з 1-2-ю?

2. Чим патогенетично обумовлено те, що підвищення α_1 -глобуліну в групі пацієнтів, що видужали на 1-2-гу добу є значно вираженим?

3. Залученням яких компенсаторних механізмів можна пояснити той факт, що на 3-4-ту добу рівень зниження співвідношення мідь/церулоплазмін дещо зріс у обох групах пацієнтів і до того ж різниця між досліджуваними групами пацієнтів стала меншою, ніж на 1-2-гу добу?

4. Які патогенетичні механізми лежать в основі зниження, а не підвищення активності вільнорадикального окислення при тяжкій поєднаній торакальній травмі, про що свідчать результати дослідження вмісту МДА?

Вказані зауваження та дискусійні питання в цілому не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Розроблена модель логістичної регресії для визначення імовірності летального результату у різні часові періоди поєднаної торакальної травми, що має значну прогностичну цінність.

Сформовано критерії групи ризику пацієнтів з тяжкою ПТТ, встановлено, які показники є інформативними діагностичними критеріями на кожен добу посттравматичного періоду.

Встановлено, що зниження концентрації гемоглобіну <104 г/л на 1-2-гу добу після тяжкої ПТТ є показом для проведення гемотрансфузійної терапії.

Розроблено критерії тяжкості оксидативного стресу на 1-2-гу добу після травми та умови доцільності застосування антиоксидантної терапії при досліджуваній патології.

Отримано дані, що визначення концентрації гострофазових білків на 1-2-гу добу після ПТТ є важливим діагностичним критерієм. Установлено, що концентрація церулоплазміну $<266,2$ мг/л та гаптоглобіну $<856,5$ мг/л підтверджує наявність у пацієнта тяжкого травматичного шоку (II або III ступеня).

У ході дослідження визначено, що масивна інфузійно-трансфузійна терапія сприяє зниженню концентрації міді, цинку та заліза. Доведено позитивний ефект ентерального харчування, направлений на нормалізацію обміну вищезазначених біогенних амінів.

Дані результати дозволяють розробити методичні вказівки для використання в якості критеріїв оцінки функціонального стану організму пацієнтів з поєднаною торакальною травмою та можливостей адаптаційних резервів протягом раннього посттравматичного періоду для патогенетично обґрунтованого вибору тактики лікування.

12. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

На підставі вищезазначеного можна дійти висновку, що дисертаційна робота **Ступницького М. А. «Патофізіологічні механізми розвитку та критерії ризику ускладнень поєднаної торакальної травми»**, є самостійним,

закінченим науковим дослідженням, в якому сформульовано і обґрунтовано наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як нове вирішення актуального наукового напрямку патологічної фізіології. За актуальністю, об'ємом, використанням методів досліджень, новизною отриманих даних подана дисертація відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р., та вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а дисертант заслуговує присвоєння вченого ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

професор кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології Одеського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Савицький І.В.

Підпис професора Савицького І.В. засвідчую:

Вчений секретар Одеського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Вастьянов Р.С.