

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Линник Олександри Миколаївни на тему

«Трансфузійна корекція ендотеліальної дисфункції та розвитку запальної реакції при хірургічному лікуванні опікових ран»,

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.152 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»

(спеціалізація 14.01.03 «Хірургія»)

Актуальність теми дисертації. Опікова травма становить значну проблему громадського здоров'я, враховуючи її високу поширеність і потенційно руйнівний фізичний, психосоціальний і фінансовий вплив як на окремих осіб, так і на суспільство. Незважаючи на значний прогрес у лікувальних стратегіях, наприклад, удосконалення реанімаційних заходів, хірургічної тактики, покращення ранових покриттів, відповідний інфекційний контроль тощо, опіки залишаються руйнівною травмою, яка вражає майже кожну систему органів і призводить до значної захворюваності та смертності. Особливу актуальність опікова травма набула в період воєнного стану в Україні.

Відомо, що термічне пошкодження спричиняє вивільнення вазоактивних медіаторів, спричиняє порушення цілісності ендотеліального бар'єру та призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції. Також до патофізіологічних механізмів розвитку опікової хвороби відноситься порушення процесів обміну речовин з підвищеним протеолізом, посилення утворення активних форм кисню, що призводить до перекисного окислення ліпідів, з розвитком місцевих і системних ускладнень при опіках. Комбінована тактика раннього хірургічного видалення нежиттєздатних тканин з тимчасовим чи постійним закриттям рани у поєднанні з застосуванням препаратів, спрямованих на контроль запалення,

протеолізу, окисного стресу та корекцію ендотеліальної дисфункції надає можливість запобігти виникненню системних ускладнень та покращити віддалені результати у постраждалих від опіків.

Отже, підвищення ефективності лікування пацієнтів з опіками шляхом напрацювання та впровадження схем інфузійно-трансфузійної корекції ендотеліальної дисфункції та показників запалення при хірургічному лікуванні опікових ран є актуальним та таким, що направлене на вирішення завдань, як теоретичної медицини так і практичної охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота була фрагментом науково-дослідної роботи Інституту гематології та трансфузіології НАМН України «Розробка та патогенетичне обґрунтування програми трансфузійного забезпечення лікування хворих з дермальними і глибокими опіками», № держреєстрації 0118U001034 (2018-2020 рр.). Дисертаційна робота виконувалась в рамках НДР кафедри комбустіології та пластичної хірургії НУОЗ України імені П.Л.Шупика «Нові методи лікування опіків, ран та деформацій різних локалізацій», № держреєстрації 0119U101148 (2019-2023рр) та в рамках НДР даної кафедри «Розробити та обґрунтувати програму трансфузійного забезпечення проведення ранніх хірургічних втручань та програми профілактики і хірургічного лікування великих рубцевих післяопікових трансформацій», № держреєстрації 0121U114713 (2022-2024рр).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

У дисертаційній роботі авторкою вперше визначено вплив ендотеліальної дисфункції, системного запалення, протеолізу, оксидантного стресу на розвиток ранового процесу у пацієнтів з опіками. Обґрунтовані та напрацьовані схеми інфузійно-трансфузійної терапії при хірургічному лікуванні опікових уражень, які включають застосування препаратів ендотеліотропної, антипротеолітичної та антиоксидантної дії в гострому періоді опікової хвороби. На основі отриманих результатів вперше визначено, що застосування розроблених схем сприяє зменшенню ендотеліальної дисфункції за рахунок зниження рівнів

ендотеліну-1 та гомоцистеїну в крові, протеолітичної активності за рахунок зниження рівнів кальпаїнів та збереження рівнів α 2-МГ та збалансування антиоксидантної системи за рахунок підвищення активності супероксиддисмутази. Дисертанткою вперше морфологічно та імуногістохімічно доведений вплив розроблених схем трансфузійної терапії при хірургічному лікуванні пацієнтів в ранньому періоді опікової хвороби на активацію процесів неоангіогенезу, регенерації епідермісу та формування епітеліального шару в опікових ранах. Заслугує уваги запатентований «Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції судин при опіковій хворобі з використанням комбінованого препарату ендотеліотропної дії (аргініну гідрохлориду та левокарнітину)», патент України на корисну модель №UA137777U.

Практичне значення результатів дослідження полягає в тому, що розроблені та впроваджені схеми із застосуванням препаратів ендотеліотропної, антипротеолітичної та антиоксидантної дії, які дозволяють скоригувати показники ендотеліальної дисфункції, протеолізу, оксидантного стресу та системного запалення для забезпечення оптимального перебігу ранового процесу при хірургічному лікуванні пацієнтів з опіками. Впровадження цих схем при хірургічному лікуванні опікових уражень призводить до зменшення обсягів висічення некротичних тканин, термінів проведення першої аутодермопластики, скорочення термінів повного закриття ранових поверхонь та зменшення середньої кількості хірургічних втручань, зменшення кількості загальних інфекційних ускладнень та середньої тривалості перебування пацієнта в стаціонарі. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я в Києві, Вінниці, Кременчуці, Луцьку та Запоріжжі.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації базується на достатній кількості спостережень, використаних сучасних методах дослідження та статистичному аналізі отриманих результатів.

У дослідження було включено результати обстежень 71 пацієнта з опіковими ураженнями площею від 10 до 60% поверхні тіла, віком від 24 до 65 років, що знаходились на лікуванні в КНП “Київська міська клінічна лікарня №2” протягом 2017-2023 рр. Пацієнти всіх досліджуваних груп та підгруп були репрезентативні за віком, площею та глибиною ураження, індексом тяжкості ураження. З методологічної точки зору дослідження побудовано правильно, методичні підходи сучасні та адекватні щодо поставлених задач. При проведенні дослідження застосовувались загальноклінічні, імунологічні та імуноферментні, мікроскопічні, імуногістохімічні, статистичні методи. Статистичну обробку отриманих даних проведено з використанням коректних комп’ютерних технологій, за допомогою структурного та порівняльного аналізу з використанням комп’ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 64 з визначенням нормальності вибірок, обчислення середнього значення та його похибки ($M \pm m$), оброблено з застосуванням методу варіаційної статистики за критерієм t Стьюдента для вибірок з нормальним розподілом з обчисленням показника довірчої ймовірності P. Для оцінки взаємозв’язку між досліджуваними показниками використовувався метод лінійної кореляції з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Відмінність вважали достовірною, якщо значення P не перевищувало 0,05. Цифрові дані не тільки статистично оброблені, але й достатньо проаналізовані. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Отже, з методичної точки зору, дисертація виконана правильно, а сформульовані авторкою основні положення та висновки є логічним наслідком результатів власних досліджень.

Обсяг та структура дисертаційної роботи. Дисертація викладена українською мовою і складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, 6 розділів, у тому числі огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури та додатків. Дисертація

викладена на 247 сторінках, з яких 179 - обсяг основного тексту. Робота включає 33 таблиці та 83 рисунка, список використаних джерел містить 270 найменувань. Усі розділи написані грамотно, практично без стилістичних і редакційних огріхів, традиційно, стиль та оформлення роботи легко сприймається.

Вступ написаний повноцінно і має всі складові, що передбачені вимогами до дисертаційної роботи. У вступі достатньо переконливо аргументовано актуальність досліджуваної проблеми. Мета чітко сформульована, завдання відповідають поставленій меті.

Розділ 1, де дисертантка аналізує сучасні погляди на проблему опікової травми, огляд літератури ґрунтовно висвітлює основні патогенетичні механізми розвитку опікової хвороби, містить посилання на велику кількість сучасних літературних джерел. Розділ читається із зацікавленням, свідчить про компетентність дисертантки в патогенезі опікової травми, особливостях ранового процесу, інфузійно-трансфузійної терапії та хірургічного лікування пацієнтів з опіками.

Розділ 2 надає достатню інформацію про матеріали та методи дослідження, детальну характеристику пацієнтів та принципи їх розподілу на групи та підгрупи. В основу роботи покладені результати обстежень 71-го пацієнта з опіковими ураженнями. Надана інформація про принципи включення та невключення пацієнтів в дослідження. Всі пацієнти були розподілені на дві групи – основну та групу порівняння. Основна група складає 49 пацієнтів з термічними опіками загальною площею понад 10%, яким на додаток до стандартної схеми консервативної терапії та хірургічного лікування застосовувались препарати ендотеліотропної, антипротеолітичної та антиоксидантної дії. Група порівняння становила 22 пацієнта з термічними опіками загальною площею понад 10% поверхні тіла, яким проводилась стандартна загальноприйнята схема лікування без додаткових препаратів. В залежності від використовуваного препарату в схемах консервативної терапії пацієнти основної групи розподілені на три підгрупи: в підгрупі 1 було 23

пацієнта, яким застосовувався препарат ендотеліотропної дії левокарнітин та аргініну гідрохлорид; в підгрупі 2 було 12 пацієнтів із застосуванням препарату інгібітора протеїназ; в підгрупі 3 було 14 пацієнтів, яким застосовувався препарат антиоксидантної дії етилметилгідроксипіридину сукцинат. При проведенні дослідження застосовані загальноклінічні, імунологічні та імуноферментні, мікроскопічні, імуногістохімічні, статистичні методи, що є сучасними, та їх оцінка дозволяє зробити обґрунтовані висновки.

Розділ 3 відображає детальне вивчення та аналіз змін показників ендотеліальної дисфункції, запалення, оксидативного стресу у пацієнтів в ранньому періоді опікової хвороби при лікуванні із застосуванням запропонованих схем консервативної терапії. Викладений матеріал проведених досліджень дозволив переконливо довести позитивний вплив запропонованих схем трансфузійного забезпечення на розвиток ранового процесу при опіках і забезпечення раннього хірургічного відновлення шкірного покриву за рахунок впливу на динаміку змін маркерів ендотеліальної дисфункції, запалення, протеолізу таких як ендотелін-1, туморонекротичний фактор, прозапальні цитокіни, інгібітори протеаз, продукти перекисного окислення ліпідів. В кінці розділу наведені наукові праці дисертантки, де відображені результати досліджень.

Розділ 4 містить інформацію про результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження препаратів шкіри ділянок зони опікового ураження, проілюстрований якісними рисунками. Динаміка змін таких показників як віментин, VEGF, CD31 та панцитокератин свідчила, що застосування запропонованих схем трансфузійної терапії при хірургічному лікуванні в ранньому періоді опікової хвороби забезпечувало покращення процесів репаративної регенерації в ділянках опікового ураження.

Розділ 5 висвітлює результати впливу запропонованих схем терапії при хірургічному лікуванні пацієнтів з опіками. Авторкою доведено, що застосування препаратів ендотеліотропної, антиоксидантної, антипротеолітичної дії забезпечувало оптимізацію розвитку ранового процесу,

що виражено в обмеженні прогресування глибини опіку, мінімізації площі нежиттєздатних тканин, скороченні термінів проведення першої аутодермопластики та скороченні термінів повного закриття ранових поверхонь та скороченні термінів перебування пацієнта в стаціонарі.

Розділ 6 представляє аналіз та узагальнення результатів власних досліджень, в якому авторка відображає результати проведеного дослідження та підкреслює власні нові результати виконаного наукового дослідження.

Висновки дисертації відповідають завданням, закономірно впливають із проведеного дослідження і показують основні результати проведеної роботи. Дослідження проведено ретельно і на високому методологічному рівні.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

У рецензованій дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертанткою представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

Основний зміст дисертаційної роботи викладений у 17 наукових працях, з яких 6 статей у фахових наукових виданнях України (в тому числі 2 статті в журналах, що обліковуються наукометричною базою Scopus), 1 патент на корисну модель України та 9 тез доповідей у матеріалах конференцій. Опубліковані наукові праці в повному обсязі відображають зміст дисертаційної роботи.

Зауваження та пропозиції

Робота дуже імпонує своїм високим науковим рівнем та комплексним підходом до оцінки результатів запропонованих схем лікування, проте в процесі рецензування виникли наступні зауваження:

- огляд літератури сучасний, легко читається, проте потрібно додати особливості та збільшення кількості опікових уражень у зв'язку з воєнним станом;

- дуже цікавий розділ морфологічних досліджень, проте лише одна публікація – тези, а наукова цінність розділу заслуговує статті в індексованих журналах;
- висновки потребують скорочення, стилістичної правки, в деяких висновках термін скорочений, в інших повністю, деякі цифрові дані подані без «р», висновок №6 дуже об'ємний;

В роботі є незначні стилістичні та орфографічні помилки, які, проте, жодною мірою не знижують наукової цінності дослідження та суттєво не впливають на загальне позитивне враження від нього.

Разом з тим хотілося б отримати від дисертанта відповідь на декілька запитань:

1. Чим зумовлений вибір саме цих препаратів в комплексному лікуванні опікової хвороби?
2. Які морфологічні зміни визначались в ділянках термічного опіку до початку запропонованого лікування та чи відрізнялись в подальші терміни дослідження морфологічні характеристики в пацієнтів різних підгруп?
3. Чт впливала площа опікового ураження на результати лікування в дослідних групах? Що впливає більше: площа чи глибина ураження?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Линник Олександри Миколаївни на тему: «Трансфузійна корекція ендотеліальної дисфункції та розвитку запальної реакції при хірургічному лікуванні опікових ран», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, в якій на основі проведених досліджень отримані нові, науково обґрунтовані результати, що вирішують важливе практичне завдання підвищення ефективності лікування пацієнтів з опіками шляхом розробки та впровадження схем трансфузійної корекції ендотеліальної дисфункції та показників запалення при хірургічному лікуванні опікових ран. Дисертаційна робота повністю відповідає пп. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення

разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Офіційний рецензент:

кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри хірургії та трансплантології

НУОЗ України імені П. Л. Шупика

Войтів Я. Ю.

