

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри хірургії №4

Харківського національного медичного університету

Макарова Віталія Володимировича

на дисертаційну роботу Линник Олександри Миколаївни

на тему: «Трансфузійна корекція ендотеліальної дисфункції та розвитку запальної реакції при хірургічному лікуванні опікових ран», що представлена 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 з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»

(наукова спеціальність «Хірургія»)

1. Актуальність теми дослідження.

Опіковий травматизм є важливою медичною та соціальною проблемою, що впливає на життя багатьох людей у всьому світі, та визначається значною частотою, складністю, тривалістю лікування та високою вартістю. Причинами розвитку ускладнень у хворих з тяжкою термічною травмою насамперед залишаються - велика площа глибокого опіку, вік хворого, супутні захворювання. Проблеми патогенезу опікової хвороби, прогнозування подальшого перебігу та удосконалення лікувальних заходів відносяться до актуальних в хірургічній практиці. На патофізіологічні зміни, які формують перебіг ранового процесу, впливають водно-електролітні порушення, розвиток ендотеліальної дисфункції, інфекційно-запальні ускладнення. Відомо, що хірургічне лікування опікових ран у вигляді видалення некротичних тканин в ранні терміни після опікової травми сприяє зменшенню вивільнення медіаторів запалення з обпеченої тканини, таким чином зменшуючи прогресуючі патофізіологічні порушення. Важливим аспектом також є збереження життєздатності тканин паранекротичної зони термічного ураження – запобігання конверсії опікової рани шляхом впливу на різні молекулярні механізми, що

лежать в основі конверсії опікової рани: ішемію та гіпоксію, запалення, утворення активних форм кисню, апоптоз і аутофагію, регідратацію рани, гіпотермію. Таким чином, незважаючи на те, що раннє хірургічне втручання має важливе значення для зменшення надмірного запалення та сприяння кращому загоєнню ран, існує необхідність розробки схем лікування із застосуванням препаратів, що впливають на патогенетичні механізми опікової хвороби, зокрема на ендотеліальну дисфункцію, протеоліз, оксидантний стрес, системне запалення з метою зменшення конверсії рани та позитивного впливу на процеси репаративної регенерації.

2. Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом декількох науково-дослідних робіт:

Інституту гематології та трансфузіології НАМН України «Розробка та патогенетичне обґрунтування програми трансфузійного забезпечення лікування хворих з дермальними і глибокими опіками», № держреєстрації 0118U001034, термін виконання 2018-2020 роки.

Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, кафедри комбустіології та пластичної хірургії: НДР «Нові методи лікування опіків, ран та деформацій різних локалізацій», № держреєстрації 0119U101148, термін виконання 2019-2023 роки та НДР «Розробити та обґрунтувати програму трансфузійного забезпечення проведення ранніх хірургічних втручань та програми профілактики і хірургічного лікування великих рубцевих післяопікових трансформацій», № держреєстрації 0121U114713, термін виконання 2022-2024 роки.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Дисертаційна робота Линник О.М. є самостійним завершеним науковим дослідженням, виконаним на сучасному методологічному рівні. Обґрунтованість наукових положень і висновків обумовлено значною кількістю вивчених наукових джерел, критичною їх оцінкою та інтерпретацією, правильною

методологічною побудовою та оформленням роботи. Дослідження ґрунтуються на достатньому за обсягом клінічному матеріалі, включає результати обстеження і лікування 71 пацієнта з опіковими ураженнями площею від 10 до 60% поверхні тіла. Основна група склала 49 пацієнтів, розподілених на три підгрупи в залежності від використовуваного додаткового препарату в схемах трансфузійної терапії при хірургічному лікуванні: підгрупа 1 включала 23 пацієнта, яким в схемі трансфузійної терапії застосовувався препарат ендотеліотропної дії, підгрупа 2 – 12 пацієнтів, яким застосовувався препарат інгібітора протеїназ та підгрупа 3 – 14 пацієнтів, яким застосовувався препарат антиоксидантної дії. Група порівняння включала 22 пацієнта з термічними опіками загальною площею понад 10% поверхні тіла, яким проводилась стандартна загальноприйнята схема трансфузійної терапії та хірургічного лікування без додаткових препаратів. Достовірність отриманих в дисертації результатів забезпечені вірним методологічним та методичним підходами.

При проведенні дослідження застосовувались загальноклінічні, імунологічні та імуноферментні, мікроскопічні, імуногістохімічні, статистичні методи, що обрані відповідно до логіки дослідження, є сучасними і методологічно обґрунтованими. Етапи дослідження виконані відповідно загальної ідеї роботи і є послідовними. Перед початком дослідження визначені критерії включення пацієнтів в дослідження і виключення з нього, задеклароване дотримання біоетичних принципів і прав пацієнта, що засвідчено відповідними документами комісії з біоетики.

Дисертанткою проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням описової статистики, з визначенням нормальності вибірок шляхом проведення тесту Шапіро-Вілкса (при $n < 50$), результати оброблені із застосуванням методу варіаційної статистики за критерієм t Стюдента для вибірок з нормальним розподілом з обчисленням показника довірчої ймовірності p . Для порівняння середніх значень використаний t -тест для двох залежних середніх, для порівняння середніх значень двох незалежних вибірок використаний t -тест для двох незалежних середніх значень. Взаємозв'язок між

досліджуваними показниками оцінювався методом лінійної кореляції з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів відповідає заявленому рівню роботи, викладена доступно і обґрунтовано.

Дисертанткою вперше обґрунтовані та розроблені схеми трансфузійної терапії при хірургічному лікуванні опікових уражень, що включають застосування препаратів ендотеліотропної, антипротеолітичної та антиоксидантної дії в гострому періоді опікової хвороби з врахуванням визначеного впливу ендотеліальної дисфункції, системного запалення, протеолізу, оксидантного стресу на розвиток ранового процесу у пацієнтів з опіками. Вперше розроблений спосіб лікування ендотеліальної дисфункції судин при опіковій хворобі з використанням комбінованого препарату ендотеліотропної дії, що підтверджено патеном України на корисну модель №UA137777U. Вперше доведений вплив розроблених схем трансфузійної терапії на зменшення ендотеліальної дисфункції, протеолітичної активності та на збалансування антиоксидантної системи. Морфологічно та імуногістохімічно доведений вплив розроблених схем трансфузійної терапії при хірургічному лікуванні в ранньому періоді опікової хвороби на активацію процесів неоангіогенезу, регенерації епідермісу та формування епітеліального шару в опікових ранах.

5. Практичне значення результатів дослідження:

Авторкою розроблено та впроваджено в практику схеми із застосуванням препаратів ендотеліотропної, антипротеолітичної та антиоксидантної дії при хірургічному лікуванні пацієнтів з опіками, що дозволяло скоригувати показники ендотеліальної дисфункції, протеолізу, оксидантного стресу та системного запалення для забезпечення оптимального перебігу ранового

процесу. Впровадження схем трансфузійної терапії призвело до зменшення обсягів висічення некротичних тканин в 1,38 раза, зменшення термінів проведення першої аутодермопластики на 4,15 доби, зменшення середньої площі аутодермопластики на 14,7%, скорочення термінів повного закриття ранових поверхонь на 10,37 доби, зменшення середньої кількості хірургічних втручань на 22%. Застосування розроблених схем трансфузійної терапії забезпечувало зменшення кількості загальних інфекційних ускладнень з 52% до 15% та зменшення середньої тривалості перебування пацієнта в стаціонарі на 33,23%.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику лікування пацієнтів з опіками в хірургічних та опікових відділеннях в Києві, Вінниці, Запоріжжі, Луцьку, Кременчуці.

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 17 наукових робіт, з них 7 статей у наукових фахових виданнях України (в т.ч. 2 у виданнях включених до міжнародної наукометричної бази Scopus), в тезах міжнародних науково-практичних конференцій та конгресів – 9 робіт, зареєстрований 1 патент України на корисну модель. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44.

Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях таких як «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії, вогнепальні та побутові поранення, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа», м.Київ, в 2018, 2019, 2020, 2021 та 2022 рр.; на Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря», м.Вінниця, 2019р., Симпозіумі «Актуальні питання екстреної медицини

та медицини катастроф», м. Київ, 2020р., IV Міжнародному конгресі з інфузійної терапії м. Київ, 2020 р.; Virtual Conference of the European Wound Management Association, 2020; The 29th Conference of the European Wound Management Association, EWMA 2019, Gothenburg, Sweden; EWMA-Journées Cicatrisations Paris, 2022; 19th European Burns Association Congress, Turin, Italy, 2022; Семінари «Опіки та рани військового часу» м. Київ, 2023р. та ін.

7. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

Ознак фальсифікації, компіляції, плагіату та інших порушень норм академічної доброчесності, наукової етики і моралі не встановлено. Відсутність ознак плагіату підтверджена академічною антиплагіатною системою StrikePlagiarism. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. Спільно з науковим керівником було обрано вибір напрямку роботи, сформульовані мета і завдання дослідження. Авторка самостійно проаналізувала сучасну літературу з проблеми, що вивчається, особисто написала всі розділи дисертаційної роботи, провела статистичний аналіз отриманих даних. Дисертантка брала безпосередню участь у проведенні хірургічних втручань та післяопераційному веденні пацієнтів.

8. Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Линник О.М. «Трансфузійна корекція ендотеліальної дисфункції та розвитку запальної реакції при хірургічному лікуванні опікових ран» написана за класичними принципами. Дисертація надрукована на 247 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, трьох розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, алгоритму, списку використаної літератури, що містить 270 джерел, переважно англomовних. Робота ілюстрована 33 таблицями і 83 рисунками.

Вступна частина написана повноцінно і включає усі складові, передбачені вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. У Вступі дисертантка розкриває актуальність обраної проблеми та обґрунтовує

доцільність досліджень. Мету сформульовано чітко і конкретно, завдання дослідження викладені логічно і послідовно.

Розділ 1. Огляд літератури проведено з використанням великого об'єму сучасної літератури, де наведені дані про проблему опікової травми в Україні та світі, основні патогенетичні механізми розвитку опікової хвороби та особливості ранового процесу, викладені основні принципи трансфузійної терапії та хірургічного лікування при опіках. Огляд літератури має не тільки інформативний, але і пізнавальний характер. Авторкою проаналізовано сучасний стан проблеми лікування пацієнтів з опіками та акцентується увага на невирішених питаннях цієї теми, що дозволяє не лише розкрити актуальність, але й обґрунтувати наукові завдання, що постали перед дисертанткою.

У розділі 2, «Матеріали та методи дослідження», надана загальна характеристика пацієнтів, кількість яких є достатньою. Наведені критерії включення у дослідження, представлений дизайн дослідження, обґрунтовані критерії рішення щодо формування груп пацієнтів та підгруп в залежності від використовуваного додаткового препарату в схемах трансфузійної терапії. Достатньо детально і зрозуміло описаний розподіл пацієнтів за чинниками опікової травми, індексом тяжкості ураження, розподіл за площею поверхневих та глибоких уражень. Наведені основні принципи трансфузійної терапії та хірургічного лікування в ранні терміни після опікової травми. В даному розділі наведений перелік та опис загальноклінічних, імунологічних та імуноферментних, мікроскопічних, імуногістохімічних, статистичних методів.

Розділ 3 представляє результати власних досліджень, має назву «Зміни показників ендотеліальної дисфункції, запалення, оксидативного стресу у пацієнтів в ранньому періоді опікової хвороби при комплексному лікуванні», складається із трьох підрозділів. Кожен з підрозділів надає вичерпну інформацію про результати застосування препаратів з наведенням змін показників ендотеліальної дисфункції, цитокінів, протеолізу, фагоцитарної активності клітин, прооксидантно-антиоксидантної системи.

В розділі 4 представлені результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження ділянок опікового ураження у пацієнтів в ранньому періоді опікової хвороби при комплексному лікуванні, що проілюстровано 71 рисунком. Наведені дані про динаміку таких показників як віментин, васкуло-ендотеліальний фактор росту, CD31 та панцитокератин в основній групі та групі порівняння.

Розділ 5 має назву «Вплив трансфузійної терапії на результати хірургічного лікування ран у пацієнтів з опіками». Дисертанткою доведено, що застосування препаратів ендотеліотропної, антиоксидантної, антипротеолітичної дії мало вплив на оптимізацію розвитку ранового процесу, сприяло обмеженню прогресування глибини опіку, мінімізації площі нежиттєздатних тканин, скороченню термінів проведення першої аутодермопластики та скороченню термінів повного закриття ранових поверхонь, зменшенню кількості хірургічних втручань та термінів перебування пацієнтів в стаціонарі.

Розділ 6 представлений аналізом і узагальненням результатів дослідження отриманих даних, дає цілісну картину проведеного дисертаційного дослідження. Представлені висновки відповідають поставленій меті і завданням, логічно впливають з отриманих результатів роботи.

Висновки є логічним завершенням даної роботи, відповідають поставленим меті та задачам дослідження, базуються на аналізі отриманих результатів. Список використаних джерел оформлений належним чином відповідно до Наказу № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

9. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, у якому чітко зазначені мета і завдання, правильно обрані методологічні і методичні інструменти, витримана послідовність наукового пошуку. Сформульовані в

дисертації положення, висновки і практичні рекомендації є науково обґрунтованими.

Принципових зауважень до дисертації немає. Але слід відзначити, що розділи власних досліджень дещо перевантажені таблицями. У розділі 3 містися загальновідома інформація, яку доцільніше було би перенести до літературного огляду. Висновок 2 необхідно конкретизувати, а саме за рахунок чого був досягнутий ефект лікування при використанні запропонованої схеми лікування. Які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження.

У порядку дискусії хотілося б дізнатися відповіді на такі запитання:

1. Чи визначали Ви при застосуванні запропонованих схем трансфузійної терапії зменшення розвитку оксидативного стресу? Якщо так, то за рахунок якого механізму?

2. За рахунок яких елементів відбувається розвиток матриксу при загоєнні ран?

Висновок

Дисертаційна робота Линник Олександри Миколаївни «Трансфузійна корекція ендотеліальної дисфункції та розвитку запальної реакції при хірургічному лікуванні опікових ран», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», є цілісним і завершеним науковим дослідженням, що містить нові, науково обґрунтовані результати, які 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.

У роботі використані сучасні методи діагностики, проведений глибокий статистичний аналіз, наявна наукова новизна, що дало змогу сформулювати

корисні практичні рекомендації. Висновки є конкретними та обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті і завданням. Основні результати дослідження викладені у наукових публікаціях, представлені в доповідях та тезах численних міжнародних конференцій, впроваджені у практичну діяльність опікових та хірургічних відділень лікувальних установ України. В роботі відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

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. Дисертантка Линник Олександра Миколаївна повністю заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри хірургії №4

Харківського національного медичного університету

доктор медичних наук, професор



Макарова В
ДИПЛОМ
Г АЛИНА
БАЛАБАЙЧЕНКО

Макаров В.В.

Макаров В.В.