

Отзыв

официального оппонента Фабер Анны Ивановны, кандидата медицинских наук, доцента кафедры патологической физиологии имени проф. Н.Н. Транквилитати ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России на диссертационную работу Жихарева Дмитрия Васильевича. «Особенности метаболических, гемостатических и иммунных нарушений при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в специализированный ученый совет 03.2.001.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее — ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России) по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

1. Актуальность темы

По данным исследований, травматизм в настоящее время является основной причиной смертности среди молодого трудоспособного населения. Стремительный рост отмечается во всех индустриально развитых странах и часто охарактеризован как эпидемия травмы. Отмечается также увеличение доли тяжелых и комбинированных травм, что увеличивает риск развития шока, особенно в условиях гражданской войны в регионах, таких как ДНР и ЛНР.

Что касается спинно-мозговой травмы, ее распространенность колеблется в различных странах. В регионе Донца, например, частота таких повреждений в мирное время составляла 0,74 случая на 10 000 населения. Эта категория травм занимает существенное место в общей структуре травм скелета.

Важными патогенетическими механизмами травматической болезни позвоночника и спинного мозга являются изменения в микробном пейзаже, клеточном метаболизме и дисфункции системы крови, что оказывает влияние на морфофункциональное восстановление спинного мозга. Лучшее понимание

Вх. № 113 /3-11
от « 4 » 12 2023 г.

этих механизмов может способствовать разработке новых методов прогнозирования осложнений и их профилактике.

Важными патогенетическими механизмами травматической болезни позвоночника и спинного мозга являются изменения в костном метаболизме и в перекисно-антиоксидантном балансе, именуемом термином «окислительный стресс». Свободные радикалы, образуемые при окислительном стрессе, усиливают гипоксию, интоксикацию, нарушают энергогенез. Они также влияют на микроциркуляцию и агрегационное состояние крови, угнетают иммунную систему и функцию внутренних органов. Все эти нарушения способствуют развитию сосудистых осложнений. Восстановление разрушенной костной ткани начинается сразу же с первых суток после механического повреждения, а степень восстановления костной ткани, как и само качество выздоровления, зависит от выраженности окислительного стресса, нарушений гемостаза и иммунной системы. В настоящее время недостаточно разработаны биохимические, гемостатические и иммунологические критерии прогноза и сами методы прогноза сосудистых осложнений. Уточнение патогенеза указанных механизмов травматической болезни позвоночника и спинного мозга будет способствовать созданию таких критериев и методов прогнозирования.

2. Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Исследования Д.В. Жихарева выполнены на высоком методическом уровне с использованием комплекса современных клинико-инструментальных, биохимических и статистических методов исследования. Положения и выводы диссертации аргументированы и подтверждены конкретным фактическим материалом.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного материала (исследовано 232 пациента в возрасте от 20 до 55 лет с травмой позвоночника и спинного мозга), использования современных средств и методов исследования,

адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях. Работа выполнена на материале клиники РТЦ МЗ ДНР. Исследование построено на классических принципах выполнения НИР, основанных на фундаментальных и современных представлениях патологической физиологии и травматологии.

В работе были использованы современные клинические (микробиологические, биохимические и иммунологические) и математико-статистические методы исследований. Методология исследования включала в себя анализ литературы по проблеме иммунологических нарушений у больных с нейротравмой, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. При разработке метода прогнозирования сосудистых осложнений у пациентов со спинно-мозговой травмой оценку значимости показателей осуществляли по методу Вальда (Е.В. Гублер, 1978) с вычислением баллов диагностических коэффициентов информативности признаков. Расчеты проводили на компьютере с использованием пакета программ для Microsoft Excel Professional for Windows 7.

Уточнен характер сосудистых осложнений и состав микрофлоры в области хирургического вмешательства, а также выявлены особенности патогенеза инфекционных и сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших. Получены результаты, свидетельствующие о важной роли показателей ПТГ, 25(ОН)D3, β -CrossLaps и щелочной фосфатазы, не только в костном метаболизме, но и в формировании сосудистых осложнений. Параллельно с этими осложнениями развивается окислительный стресс. Уточнены различия в течении травматической болезни на уровне показателей клеточного и гуморального иммунитета. Описана роль CD3+, CD4+, CD56+CD16+, CD19+, CD3+-HLA-DR и CD25+- лимфоцитов,

фагоцитарной активности – ФА, ФЧ, НСТ-теста и концентрации IgM в развитии сосудистых осложнений

Выявлены различия в выраженности фаз коагуляционной активности крови у пациентов с разным течением травматической болезни позвоночника и спинного мозга. При сосудистых осложнениях установлена роль гиперкоагуляции со сниженной активностью показателей фибринолиза.

На основании выявленных нарушений разработаны методы прогнозирования сосудистых осложнений и намечены терапевтические мишени для оптимизации консервативной терапии у пострадавших.

3. Структура и содержание диссертации, соответствие требованиям по оформлению диссертации и автореферата

Диссертационная работа изложена на 153 страницах печатного текста, состоит из «Введения», «Обзора литературы», «Материалов и методов исследования», пяти глав собственных исследований, главы «Анализ и обсуждения результатов», «Выводов», «Практических рекомендаций», списка использованной литературы, насчитывающего 172 наименований, из них 90 отечественных и 82 – зарубежных источников. Диссертация содержит 10 таблиц и иллюстрирована 34 рисунками.

Введение написано в соответствии с современными требованиями к кандидатским диссертациям. В представленном разделе освещается современное состояние изучаемой научной задачи, мотивируется актуальность темы, отражается связь диссертационной работы с научными программами университета, формулируются цели и задачи исследования, конкретизируются объект, предмет и методы исследования, обосновывается научная новизна и практическая значимость полученных результатов, определяется личный вклад автора, приводятся сведения об апробации результатов и количественные данные об объеме и структуре публикаций по теме диссертации. Приведен перечень научных конференций, на которых были обсуждены результаты выполненной диссертационной работы.

Обзор литературы состоит из 3-х подразделов в которых на основе

анализа источников литературы приведены факты, касающиеся особенностей метаболизма, иммунных и гемостатических нарушений в динамике травматической болезни, описаны методы прогнозирования, лечение и профилактика сосудистых осложнений. Благодаря критическому анализу литературы соискатель определил малоизученные аспекты выбранной научной темы и сформулировал задачи исследования.

Далее в диссертации представлена информация, касающаяся *материала и методов исследования*, критериев отбора и исключения больных, приведена характеристика групп обследованных пациентов.

В работе изучены микробиологические, биохимические и иммунологические показатели в сыворотке крови у 232 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет с травмой позвоночника и спинного мозга, поступивших на лечение в Донецкую областную травматологическую больницу и Республиканский травматологический центр МЗ ДНР в 2006-2021 гг. Мужчин было 194 человека (83,6%), женщин 38 (16,4%). Эти пациенты составили основную группу. Они были отобраны в результате проведенного анализа историй болезни и составляли только часть от общего числа поступивших на лечение людей. При отборе историй болезни ставилась задача создания полноценных по числу пациентов четырех подгрупп. Можно констатировать, что использованные автором методы исследования позволяют достигнуть поставленную цель и решить задачи исследования.

Данные собственных исследований представлены в *четырёх главах*. В *третьей главе* «Состояние костного метаболизма в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших с сосудистыми осложнениями» приведены результаты исследования особенностей нарушения костного метаболизма в динамике травматической болезни, а также был разработан метод прогнозирования сосудистых осложнений по данным этих показателей.

Четвертая глава «Состояние перекисно-антиоксидантного баланса в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга при

сосудистых осложнениях» содержит информацию об особенностях нарушений перекисно-антиоксидантного баланса в динамике травматической болезни и о методе прогнозирования сосудистых осложнений по данным этих показателей. Установлено что показатели перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и антиоксидантной системы (α -токоферол, Кат, СОД, ГПО) отражают состояние окислительного стресса у пострадавших. Эти показатели имеют наибольшие величины в начале – со второго дня травматической болезни. У пациентов с неосложненным течением травматической болезни эти показатели приходят к норме к 30-му дню, а у пациентов с осложненным течением – позже. Также установлено что показатели перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и антиоксидантной системы (α -токоферол, Кат, СОД, ГПО) могут служить критериями тяжести и прогноза сосудистых осложнений. Существенных различий между показателями оксидативного стресса в подгруппах, различающихся по виду сосудистых осложнений, нет, что указывает на неспецифический характер оксидативного стресса. Для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения показателей оксидативного стресса: ДК > 120,6 мкмоль/л, МДА > 20,1 мкмоль/л, концентрация α -токоферола < 13,5 мкмоль/л, активность Кат < 51,5 мкКат/ч*л, СОД < 4.6 МЕ/мг Нв, ГПО < 37,0 ед/г Нв.

На основании учета показателей оксидативного стресса можно с 20-х суток травматической болезни с точностью более 95% прогнозировать развитие сосудистых осложнений.

В рамках *пятой главы* «Иммунологические нарушения в динамике травматической болезни при сосудистых осложнениях» диссертантом выявлены различия в иммунологических показателях при неосложненном течении и при развитии сосудистых осложнений травматической болезни позвоночника и спинного мозга и разработан на их основе метода прогнозирования этих осложнений. Подтверждено что при осложненном инфекцией течении травматической болезни позвоночника и спинного мозга установлена депрессия пролиферативной активности Т-лимфоцитов, с

параллельным увеличением концентрации анти- и провоспалительных цитокинов. Наряду с этим в остром периоде у этих пациентов выявлено снижение значений Т- и В-лимфоцитов и активизация гуморального компонента иммунной системы в виде ранних антител (IgM) к микроорганизмам. На основании одиннадцати иммунологических показателей, включающих в себя общее количество лейкоцитов, число CD3⁺, CD4⁺, CD19, CD56⁺ CD16⁺, концентрации ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α может быть разработан метод прогнозирования сосудистых осложнений. Метод имеет 90%-ю точность и может быть использован на практике для усовершенствования мер профилактики сосудистых осложнений у пациентов с повреждением позвоночника и спинного мозга.

В *шестой главе* «Расстройства системы гемостаза в динамике травматической болезни при сосудистых осложнениях» целью работы было изучить особенности нарушения агрегационного состояния крови при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших и разработать критерии их прогноза. Соискателем сделан вывод о том что в динамике травматической болезни позвоночника и спинного мозга коагуляционная активность крови изменяется фазно: в начале регистрируется фаза гиперкоагуляции, а затем гипокоагуляции. При неосложненном течении фаза гиперкоагуляции заканчивается к 10-м суткам болезни, а фаза гипокоагуляции – не выражена. При осложненном инфекцией течении фаза гипокоагуляции к 10-м суткам не заканчивается. Уровень фибринолиза у пациентов с неосложненным течением выше, чем у тех, у кого развиваются инфекционные осложнения. Характер изменения показателей коагулограммы позволяли дифференцировать только сосудистые осложнения травматической болезни. Для тромбоземболических осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения показателей гемостаза: ПТИ > 88,7%, ВРП ≤ 130,6 сек, Ф > 3,9 г/л, ТПГ > 6,3 мин, ФА ≤ 364 мин. Для геморрагических осложнений были характерны значения показателей гемостаза: ПТИ ≤ 88,7%, ВРП > 130,6 сек, Ф ≤ 3,9 г/л, ТПГ ≤ 6,3 мин, ФА > 364

мин. Сведения об особенностях нарушения агрегационного состояния крови при инфекционных и гемостатических осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга должны лежать в основе совершенствования лечебной тактики лечения пациентов.

В разделе *«Анализ и обобщение результатов исследования»* приведено сопоставление собственного фактического материала с данными литературы. Это позволило диссертанту дать характеристику сосудистым осложнениям и патофизиологическую оценку оксидативному стрессу, костному метаболизму, агрегационному состоянию крови и иммунной реактивности организма у пациентов с травматической болезнью позвоночника и спинного мозга и разработать на основании показателей нарушенного метаболизма, иммунитета и гемостаза критерии тяжести состояния и методы прогнозирования сосудистых осложнений. Диссертант продемонстрировал созвучность собственных результатов с известными литературными данными, приведены аргументы, свидетельствующие о новизне полученных результатов

Выводы диссертации в количестве 8-ми соответствуют поставленным задачам исследования, отражают полученные результаты, достоверны и являются новыми.

4. Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных трудах и автореферате

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 1 статья в сборниках и материалах научных конференций, конгрессов и форумов.

5. Новизна исследования и полученных результатов

Соискателем уточнен характер сосудистых осложнений и состав микрофлоры в области хирургического вмешательства, а также выявлены особенности патогенеза инфекционных и сосудистых осложнений

травматической болезни позвоночника и спинного мозга у пострадавших. Получены результаты, свидетельствующие о важной роли показателей ПТГ, 25(ОН)D3, β -CrossLaps и щелочной фосфатазы, не только в костном метаболизме, но и в формировании сосудистых осложнений. Параллельно с этими осложнениями развивается окислительный стресс. Диссертантом показано, что сосудистые осложнения у пострадавших с травматической болезнью возникают, если с 20-х суток травматической болезни показатели костного метаболизма становятся: ОК > 35,2 нг/мл, ПТГ > 53,3 нг/мл, 25(ОН) D3 < 17,9 нг/мл, ЩФ > 126,1 МЕ, β -CrossLaps > 1,0 нг/мл, а значения показателей оксидативного стресса: ДК > 120,6 мкмоль/л, МДА > 20,1 мкмоль/л, концентрация α -токоферола < 13,5 мкмоль/л, активность Кат < 51,5 мкКат/ч*л, СОД < 4,6 МЕ/мг Нв, ГПО < 37,0 ед/г Нв. Уточнены различия в течении травматической болезни на уровне показателей клеточного и гуморального иммунитета. Описана роль CD3+, CD4+, CD56+CD16+, CD19+, CD3+-HLA-DR и CD25+- лимфоцитов, фагоцитарной активности – ФА, ФЧ, НСТ-теста и концентрации IgM в развитии сосудистых осложнений. Показано, что для сосудистых осложнений, начиная с 20-х суток травматической болезни, характерны значения иммунологических показателей: числа лейкоцитов > 7,0 * 10⁹/л, для CD3+-лимфоцитов \leq 1,0* 10⁹/л, для CD4+-лимфоцитов \leq 0,6* 10⁹/л, для CD19+-лимфоцитов > 0,23* 10⁹/л, для CD56+CD16-лимфоцитов \leq 0,2* 10⁹/л, для ИЛ-1 β > 56 пг/мл, для ИЛ-4 > 52 пг/мл, для ИЛ-6 > 31 пг/мл, для ИЛ-8 > 32 пг/мл, для ИЛ-10 > 44 пг/мл, для ФНО- α > 36 пг/мл.

Выявлены различия в выраженности фаз коагуляционной активности крови у пациентов с разным течением травматической болезни позвоночника и спинного мозга. При сосудистых осложнениях установлена роль гиперкоагуляции со сниженной активностью показателей фибринолиза. Установлено, что для тромбоэмболических осложнений характерны значения показателей гемостаза: ПТИ > 88,7%, ВРП \leq 130,6 сек, Ф > 3,9 г/л, ТПГ > 6,3 мин, ФА \leq 364 мин. Для геморрагических осложнений – значения показателей гемостаза: ПТИ \leq 88,7%, ВРП > 130,6 сек, Ф \leq 3.9 г/л, ТПГ \leq 6,3 мин, ФА > 364

мин.

На основании выявленных нарушений разработаны методы прогнозирования сосудистых осложнений и намечены терапевтические мишени для оптимизации консервативной терапии у пострадавших.

6. Значимость результатов работы для науки и практики

Результаты проведенного исследования расширяют текущее понимание причин и основных механизмов формирования травматической болезни позвоночника и спинного мозга в острых и ранних периодах после получения повреждений. В исследовании были выявлены изменения в показателях метаболизма, перекисного окисления и антиоксидантной защиты, гемостаза и иммунологической реакции, которые играют ключевую роль в развитии сосудистых осложнений в раннем периоде травматической болезни позвоночника и спинного мозга. На основе этих изменений были разработаны критерии и методы прогнозирования сосудистых осложнений.

Использование данных разработанных методов обеспечивает высокую точность прогнозирования, что позволяет использовать их для более точной диагностики сосудистых осложнений и выбора оптимального персонализированного лечения для пострадавших.

7. Идентичность содержания автореферата и основных положений диссертации.

Диссертация Д.В. Жихарева и автореферат оформлены в соответствии с основными требованиями к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Структура автореферата в полной мере отражает структуру диссертации, а содержание автореферата освещает основное содержание диссертационной работы.

8. Замечания и пожелания к диссертации и автореферату по их содержанию и оформлению

Существенных замечаний по содержанию диссертации нет. Работа написана литературным русским языком, количество ошибок минимально. В качестве замечаний можно отметить не полную информативность рисунков,

некоторые сложно воспринимаются. Также работа имеет важное клиническое (прикладное) значение, поэтому, было бы желательнее, референсировать больше источников литературы (за последние пять лет).

Хотелось услышать ответы автора по следующим вопросам:

1. Приведет ли коррекция метаболических и иммунных нарушений к неосложненному течению травматической болезни?
2. Приведет ли адекватная профилактика инфекционных осложнений к профилактике и сосудистых осложнений?
3. Хотелось бы уточнить какова роль показателей ПТГ, 25(OH)D3, β -CrossLaps и щелочной фосфатазы, в формировании сосудистых осложнений

Замечания не меняют общую положительную характеристику работы Жихарева Д.В. Основные научные положения и выводы автора не подлежат сомнению.

9. Заключение

Диссертация Жихарева Дмитрия Васильевича «Особенности метаболических, гемостатических и иммунных нарушений при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга», выполненная в выполнена в Республиканском травматологическом центре Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, является законченной научной работой, содержащей решение важной научной задачи — изучить характеристику сосудистых осложнений и дать патофизиологическую оценку оксидативному стрессу, костному метаболизму, агрегационному состоянию крови и иммунной реактивности организма у пациентов с травматической болезнью позвоночника и спинного мозга, а также разработать на основании показателей нарушенного метаболизма, иммунитета и гемостаза критерии тяжести состояния и методы прогнозирования сосудистых осложнений. По актуальности, обоснованности полученных результатов, теоретическому и практическому значению, научной новизне, соответствию

содержания и выводов, сформулированной цели и задачам — диссертационная работа Жихарева Дмитрия Васильевича «Особенности метаболических, гемостатических и иммунных нарушений при сосудистых осложнениях травматической болезни позвоночника и спинного мозга» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент: кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии им. проф. Н. Н. Транквилимати Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации Анна Ивановна Фабер

ФГБОУ ВО Минздрава России по адресу: 83003, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, Калининский район, пр-т. Ильича, д. 16

Контактные телефоны: +380 (62) 344-40-01 (приемная ректора), телефон/факс: +380 (62) 344-41-51 (канцелярия);

e-mail: contact@dnmu.ru, сайт: dnmu.ru

Подпись кандидата медицинских наук, доцента кафедры патологической физиологии имени проф. Н.Н. Транквилимати заверяю

М. Малецкая
кадровый инженер