

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Сарапа Павла Владимировича «Оптимизация иммунотропной терапии при ургентной хирургической патологии с учетом кластерной организации иммунной системы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы выполненной работы. Современные исследования в самых различных областях медицины позволяют уверенно утверждать о ведущей роли иммунной системы в патогенезе большинства заболеваний. Проблема лечения хирургической патологии не исчерпывается выполнением оперативного вмешательства. По мере развития и совершенствования хирургической техники получили свое развитие анестезиология и реаниматология, базирующиеся на комбинации механических и фармакологических технологий. Лекарственная терапия больных хирургического профиля непрерывно совершенствуется, охватывая всё большее значение для обеспечения благоприятного исхода лечения. Современный этап развития хирургических технологий включает в себя и применение иммунотропных препаратов в качестве компонента комплексной терапии послеоперационного периода. Наличие исходных дефектов иммунной системы и иммунологические поломки, возникающие вследствие заболевания и вынужденного оперативного вмешательства, применения медикаментов, в частности, анестетиков и антибактериальных препаратов, а также их степень выраженности во многом определяют течение и исход заболевания. Больные с ургентной хирургической патологией относятся к наиболее сложной категории пациентов, поскольку острое начало заболевания и фактор времени предъявляют повышенные требования для выбора наиболее эффективной тактики лечения в короткие сроки. Высокие показатели летальности и числа осложнений требуют для улучшения результатов лечения применения методов, позволяющих корректировать нарушения функционирования иммунной системы. Однако, обоснованное применение иммунотропных препаратов затруднено в связи с низкой предсказуемостью результатов их применения, что влечет за собой низкую клиническую эффективность иммунокоррекции. Прежде всего, это связано как со сложностью организации взаимодействий между элементами иммунной системы, так и обусловлено сложностью механизмов кооперации иммунной системы с другими функциональными системами организма. Несмотря на то, что процессы взаимодействия изучены при конкретных видах патологии, нередко противоречия, мешающие связать их один с другим в общую схему. При этом причины непредсказуемого ответа иммунной системы имеют объективную природу и связаны с характером функциональных связей между её элементами. Учитывая большое количество факторов, оказывающих влияние на тяжесть состояния, а также сложность их взаимодействий с иммунной системой пациента, решение этой проблемы требует качественно новых подходов к оценке показателей

иммунного статуса пациента. Поскольку принципиально невозможно полностью исследовать все механизмы функционирования иммунной системы, необходимо применять принципы исследования, позволяющие получать достоверные сведения в условиях ограниченного числа исследуемых показателей. В связи с этим, диссертационная работа Сарапа Павла Владимировича «Оптимизация иммуностропной терапии при ургентной хирургической патологии с учетом кластерной организации иммунной системы», безусловно, является актуальной.

Новизна исследования и полученных выводов. Впервые для изучения иммунного статуса у пациентов с ургентной хирургической патологией (УХП) применены принципы исследования открытых самоорганизующихся систем. Впервые научно обосновано, что иммунная система образует упорядоченные функциональные структуры – кластеры иммунного статуса. В основе формирования кластеров лежат адаптационные механизмы иммунной системы к воздействию внешних факторов. Впервые описаны и оценены уровни адаптационных нагрузок в каждом кластере. Показано, что уровень адаптационных нагрузок в четвертом кластере является критическим; при его повышении в пятом и шестом кластерах нарушаются взаимодействия между элементами иммунной системы, и увеличиваются показатели летальности. Кластеры качественно различаются составом системообразующих показателей, определяющих механизмы адаптации пациентов. Для каждого кластера характерны особенности клинических и иммунологических характеристик пациентов. Обнаруженные сходства взаимосвязей показателей состояния пациентов в центральных и периферических областях кластеров свидетельствуют о похожих механизмах их самоорганизации. Автором подтверждено существование зависимости между показателями состояния пациентов и дистанцией от центра кластера, а также тяжести состояния пациентов в ряду кластеров.

Значимость для науки и практики, полученных П.В. Сарапом результатов, определяется тем, что показана возможность использования фундаментальных знаний о самоорганизации сложных систем для использования в клинической иммунологии. Подтверждено объективное существование кластеров как функциональных структур, возникающих вследствие процессов адаптации к воздействию внешних факторов. Разработаны подходы для объективной оценки состояния пациентов в условиях нелинейной динамики иммунологических показателей. Определены критерии оценки индивидуальной напряженности адаптационных нагрузок с использованием методик системного анализа, не требующие специализированных лабораторных методов исследования. На основании результатов исследования разработан способ прогноза исхода заболевания с учётом кластерной организации иммунного статуса, позволяющий оценивать состояние пациентов в разные сроки лечения: с момента раннего послеоперационного периода до момента выписки из стационара. Выделены четыре типа иммуностропных лекарственных средств с учётом величины дистанции показателей пациента от центра кластера, что сделало возможным

упрощенный подбор препаратов для иммунокоррекции. Разработан способ индивидуального подбора иммунокорректоров, позволяющий выбирать наиболее эффективные препараты или их сочетания.

Рекомендации по использованию полученных результатов и выводов. При оценке состояния иммунной системы пациентов с ургентной хирургической патологией целесообразно учитывать дополнительные критерии состояния пациента: кластерную принадлежность и дистанцию от центра кластера показателей состояния пациента. Для оценки напряженности адаптационных процессов рекомендуется использовать разработанный «Способ оценки напряженности адаптации у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости». Результаты оценки напряженности адаптационных процессов можно использовать для мониторинга эффективности методов антистрессовой поддержки и резервов адаптационных возможностей организма пациента. Для оценки тяжести состояния пациентов и прогноза исхода заболевания целесообразно использовать «Способ прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости». Разработанный способ информативен на протяжении всего периода стационарного лечения для оценки эффективности иммулотропной терапии и других лечебных воздействий. Для оптимизации иммулотропной терапии целесообразно подбирать наиболее эффективные иммулотропные препараты или их сочетания с помощью разработанного «Способа подбора иммулотропных препаратов для лечения пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости». Также при выборе наиболее эффективных препаратов возможно учитывать величину дистанции показателей пациента от центра кластера. Использование результатов исследования, полученных П. В. Сарапом, представляется целесообразным в практической работе клинических иммунологов и представляют интерес для хирургической службы крупных многопрофильных клиник.

Структура диссертации. Диссертационная работа П.В. Сарапа написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 5 глав, в которых представлены результаты собственных исследований, разделов обсуждения результатов исследования и перспективы дальнейших исследований, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы (540 источников, из них 370 иностранных).

Во введении диссертант обосновывает актуальность темы, определяет цель и задачи исследования. Здесь же представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы охарактеризованы современные представления об ургентной хирургии органов брюшной полости. Определены причины развития дисфункций иммунной системы при хирургической травме. Подробно представлены современные данные по методам иммулотропной терапии.

В главе 2 представлены объем, объекты и методы исследования. В данном разделе приводятся сведения об объеме проведенных исследований и применяемых методах. Необходимо отметить подробное представление дизайна исследования и объема обследуемых лиц. В работе использованы современные методы, характеризующие состояние иммунной системы. Подробно представлено описание применяемых методов статистической обработки результатов, включая методы системного анализа.

В главе 3 представлены клинические характеристики и факторы организации кластеров иммунного статуса. Доказано, что на иммунную систему обследованных пациентов существенное влияние оказывают четыре фактора, суммарно определяющих вариации показателей иммунного статуса на 77,52%. Каждый из факторов представляет собой интегральную сумму внешних по отношению к иммунной системе патогенетических влияний патологического и ятрогенного характера. Кластеры различаются по количеству популяций клеток иммунной системы и ассоциированных с ними показателей состояния пациентов. Каждый кластер функциональной организации иммунной системы характеризуется уникальными сочетаниями внешних факторов и клинических характеристик пациентов.

В главе 4 представлены результаты исследований адаптационных характеристик и функциональной асимметрии в кластерах иммунного статуса. Установлено, что использование фундаментальных принципов оценки адаптационных процессов позволяет выявлять признаки критических перестроек функциональных связей в ряду выделенных кластеров. Каждый кластер отличается своим уровнем функциональной нагрузки на механизмы адаптации. Организация показателей пациентов 4-го кластера иммунной системы соответствует максимальной степени напряжения функциональных взаимодействий, которую можно считать приемлемой с клинической точки зрения. Следующие в ряду усугубления тяжести состояния кластеры характеризуются «срывом» адаптационных механизмов и увеличением тяжести состояния и летальности.

Результаты оценки тяжести состояния пациентов с учетом показателей иммунного статуса описаны в главе 5. На основании представленных исследований делается заключение, что шкала ТС более информативна для оценки тяжести состояния по сравнению с традиционно используемыми шкалами Apache II, SAPS II, SOFA, MODS, МИП у пациентов с УХП органов брюшной полости. Предложенный способ прогноза исхода заболевания достоверен в разные сроки с момента госпитализации пациентов обучающей выборки и контрольной группы. Проведенные расчеты чувствительности и специфичности подтверждают высокое качество шкалы ТС.

В главе 6 представлены результаты применения иммуотропной терапии при лечении ургентной хирургической патологии. Убедительно доказано, что включение в состав комплексной терапии иммуотропных лекарственных средств (ИТЛС) приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей пациентов: увеличивается экспрессия CD молекул, возрастает количество клеток иммунной системы, уменьшается функциональная

нагрузка на фагоцитарное звено иммунной системы, снижается продукция ФНО- α и увеличивается синтез ИЛ-1-РА. Одновременно с этим снижается уровень интоксикации и выраженность симпатикотонии, уменьшается нагрузка на адаптационные процессы.

В 7 главе диссертант представляет результаты сравнительного анализа эффективности методов иммуотропной терапии. Доказано, что включение в комплексное лечение ИТТ с учётом кластерной структуры иммунного статуса способствует ускорению нормализации показателей пациентов. Применение ИТТ способствует сокращению сроков лечения пациентов с УХП органов брюшной полости.

Раздел «Обсуждение результатов исследования» фактически является заключением. В данном разделе обсуждаются и обобщаются полученные результаты в сопоставлении их с данными литературы. Выводы конкретны и закономерно вытекают из вышеизложенного материала. Практические рекомендации также конкретны и их необходимо рекомендовать для практического применения. Большой материал и тщательная статистическая обработка результатов не позволяют усомниться в достоверности выводов, сделанных автором. Не вызывает сомнений научная новизна фактов, полученных соискателем в ходе работы.

Анализ представленной работы позволяет дать ей положительную оценку, однако есть ряд вопросов и замечаний:

1. В главе 3 П.В. Сарап заключает, что «Кластерная принадлежность отражает не исходы и тяжесть заболевания пациентов, а особенности организации иммунной системы». Однако кластеры формируются соответственно значениям исследуемых показателей иммунной системы, что связано с тяжестью заболевания и может прогнозировать исход патологического процесса.
2. Все представляемые в диссертации показатели должны быть выражены в системе СИ, в частности, количество клеток иммунной системы в крови.
3. При интерпретации результатов необходимо учитывать, что по флуоресцентному методу Фалька-Хилларпа определяется интенсивность флуоресценции катехоламинов и серотонина, а не только их комплексов с рецепторами.
4. Что понимается под особенностями организации иммунной системы?
5. Каким образом выделяются системообразующие показатели в кластерах иммунного статуса?
6. Что понимается под адаптационными процессами в кластерах?
7. Что понимается под самоорганизацией иммунной системы под влиянием внешних факторов? Какие внешние факторы при этом учитывались?
8. Исследовались ли корреляционные взаимосвязи между биохимическими показателями и исследуемыми параметрами иммунной системы? И если исследовались, то, какие особенности во взаимосвязях выявлялись в зависимости от кластеров?

Заключение

Диссертационная работа Сарапа Павла Владимировича «Оптимизация иммунотропной терапии при ургентной хирургической патологии с учётом кластерной организации иммунной системы», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложено и научно обосновано решение научной проблемы – оптимизации иммунотропной терапии с использованием оценки кластерной организации иммунного статуса. С целью повышения эффективности комплексного лечения пациентов с ургентной хирургической патологией автором предложен ряд новых решений для оценки тяжести состояния и подбора иммунотропной терапии, имеющих важное значение для фундаментальной и клинической иммунологии, что соответствует п. 9 «Положения ВАК РФ». По актуальности выбранной темы, объёму проведенных исследований, их методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов работа П. В. Сарапа, полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология», а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук.

Руководитель лаборатории
молекулярно-клеточной
физиологии и патологии ФГБУ
«НИИ медицинских проблем Севера»
СО РАМН, д.м.н., профессор

А.А. Савченко




Контактная информация:
ФГБУ «НИИ Медицинских Проблем Севера» СО РАМН
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.3г.
Тел.: +7 (391) 228-06-83,
Моб. тел.: +7-9059713715
E-mail: aasavchenko@yandex.ru; immun@impn.ru