

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Антонова Александра Рудольфовича на диссертацию Иванова Алексея Валерьевича на тему «Роль процессов свободно-радикального окисления в развитии полиорганной недостаточности при травматической болезни», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность избранной темы. Диссертация Алексея Валерьевича Иванова посвящена актуальной мультидисциплинарной проблеме – травматической болезни, которая нередко осложняется полиорганной недостаточностью. Многие исследователи справедливо называют XXI век временем "травматической эпидемии". Автор акцентировал внимание на токсическом влиянии железа в патогенезе данной нозологии и логично сформулировал цель исследования – изучить механизм повреждающего действия ионизированного железа на жизненно важные органы и системы при травматической болезни, а также разработать комплекс лечебных мероприятий по профилактике полиорганной недостаточности с учетом полученных данных. В то же время название работы можно было сделать более конкретным и привязанным к существу проведенных исследований.

Еще раз подчеркну, что актуальность изучаемой темы не вызывает сомнений. В исследованиях последних лет убедительно доказана роль свободно-радикального окисления в развитии различных патологических процессов. На основании приведенного автором обзора литературы можно сделать вывод, что и в патогенезе травматической болезни эти изменения играют важную роль. Тяжелая политравма, сопровождающаяся выходом крови во внесосудистое русло вследствие переломов костей, характеризуется формированием больших гематом, особенно при переломах бедренной кости и тазовых костей. К примеру, при переломах костей таза они могут достигать 3 литров и более. Неизбежно, что кровь, находящаяся в подобных условиях,

начинает лизироваться, а затем вполне закономерно происходит всасывание продуктов распада эритроцитов. Фундаментальными исследованиями академика РАН Ю.А. Владимирова и ряда других отечественных и зарубежных ученых выявлено активирующее влияние ионизированного железа на процессы свободно-радикального окисления. Обзор хорошо структурирован, содержит достаточное количество ссылок на работы последних лет и свидетельствует об умении автора из большого массива информации выделить главное.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Результаты исследования получены на достаточном по объему клиническом и экспериментальном материале, что позволяет говорить об их репрезентативности, подкрепленной адекватным статистическим анализом.

Очень уместным, с точки зрения патофизиолога, является проведенный автором экспериментальный этап, максимально приближенный к клиническим условиям. Заслуживает особого внимания и сама оригинальная, авторская, модель воспроизведения тяжелой костной травмы с формированием большой межмышечной гематомы и полным нарушением целостности диафиза бедренной кости, что эквивалентно травме у человека, которая сопровождается кровопотерей до 1500-2000 мл и развитием травматического шока. На 40 половозрелых самцах белых крыс, которые были грамотно разделены на группы, автором, с использованием современных методик исследования (индуцированная хемилюминесценция, вискозиметрия), убедительно обоснована и клинически доказана целесообразность использования дефероксамина в комплексной ранней терапии пациентов с травматической болезнью. Необходимо отметить, что все методики, использованные автором в эксперименте, использовались с целью подтверждения того, что в клинике крайне важно своевременное устранение избытка ионов железа, как одного из основных патогенетических

факторов, приводящих к развитию полиорганной недостаточности в раннем посттравматическом периоде.

В клинической части исследования автором доказано, что параметры обмена железа и свободно-радикального окисления обладают высокой прогностической значимостью при критических состояниях, обусловленных травматической болезнью. Эффективность использования дефероксамина в программе интенсивной терапии больных с травматической болезнью убедительно подтверждается тем, что за счет связывания свободного железа происходит снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления и эндотоксемии, увеличение трансферриновой ёмкости крови и антиоксидантной активности, что позитивно влияет и на систему гемостаза. Примечательно, что автором описан интересный механизм в патогенезе нарушения гемостаза при травматической болезни, тесно связанный с активностью свободно-радикального окисления и имеющий широкие перспективы для исследования в дальнейшем.

По данным, полученным в исследовании, избыток свободного гемоглобина потенцирует травмирующее воздействие Fe^{2+} на эндотелий, что в условиях гипоперфузии, артериальной гипотензии способствует повышенной адгезии тромбоцитов с тенденцией к относительному тромбоцитозу и активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза в ответ на травму с массивной кровопотерей. В данном контексте можно утверждать, что одним из патогенетических факторов, определяющих нарушения гемодинамики при травматической болезни, является ухудшение реологических свойств крови.

Постулируется, что функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы в сочетании с нарушением вязкости крови, детерминируют весь каскад возникающих впоследствии изменений, порой приводящих к фатальным последствиям. Использование же дефероксамина исключает негативное влияние свободного железа и продуктов свободно-радикального

окисления на печень, сердечно-сосудистую систему и систему гемостаза и тем самым модифицирует как течение травматической болезни, так и ее исход, что подтверждается уменьшением летальности на 6,8% и сроков нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Поставленные перед исследованием задачи планомерно перетекают в полученные выводы и практические рекомендации. Формулировка их полная, четкая и не требует коррекции. Вполне закономерно, что правильно спланированное и грамотно проведенное клинико-экспериментальное исследование позволило получить обоснованные выводы, что только подтверждает ценность работы, выполненных на стыке двух медицинских специальностей.

Достоверность и новизна полученных автором результатов. А.В. Ивановым проведен статистический анализ полученного материала на высоком профессиональном уровне с использованием современных методов математической обработки данных, что позволяет оценить высокую степень достоверности полученных результатов. Это косвенно подтверждается наличием у автора публикаций в авторитетных медицинских изданиях.

Научная новизна также не вызывает сомнений. Автором впервые установлено, что у больных при травматической болезни одним из патогенетических факторов развития критического состояния является нарушения в обмене железа. Установлено, что избыток ферроионов у пациентов с травматической болезнью обуславливает чрезмерную активацию процессов свободно-радикального окисления в условиях недостаточности антиоксидантных систем. Впервые установлено, что избыток ионов железа при недостаточности функции железотранспортных белков (трансферрина) в сыворотке крови обуславливает выраженные нарушения микроциркуляции и нарушения в системе гемостаза с последующим прогрессированием полиорганной недостаточности.

В эксперименте автором установлено, а в клинике и подтверждено, что дефероксамин эффективно устраняет гиперферремию, чем оказывает положительное влияние на параметры эндотоксемии, свободно-радикального окисления, микроциркуляции, гемостаза, активность ферментов антиоксидантной защиты, на функциональное состояние печени и почек при травматической болезни. Впервые доказано, что параметры обмена железа и свободно-радикального окисления при критических состояниях, обусловленных острой травматической болезнью, обладают высокой прогностической значимостью.

Результаты исследования в необходимом объёме представлены в 15 публикациях, 6 из которых в журналах рецензируемых ВАК РФ. Диссертация изложена на 157 страницах и имеет традиционную структуру.

В I главе представлено состояние проблемы оценки обмена железа при травматической болезни с учетом общих закономерностей развития критических состояний.

Во II главе содержатся методические вопросы исследования. Дизайн исследования вполне современен, выстроен очень логично. Все методы исследования адекватны и современны, за исключением показателей эндогенной интоксикации (индекс Кальф-Калифа и другие), хотя выбор методов, это право автора, тем более, что результаты встраиваются в логичную цепь.

В III главе представлены результаты собственных исследований. Существенно, что клинические исследования проведены с согласия пациентов и локального этического комитета. Результаты отражены в таблицах, которые не перегружены информацией и сопровождаются логическими выводами к каждой.

В IV главе дан полный клинико-патофизиологический анализ полученных данных, который сопровождается приведением ссылок к другим исследованиям, не противоречащим выводам автора. На основании

полученных результатов автор предлагает логичную схему патогенеза травматической болезни с учетом полученных данных.

Результаты проведенного исследования достаточно широко внедрены в практику отделений реанимации и интенсивной терапии различных лечебно-профилактических учреждений, в учебный процесс кафедр патологической физиологии и анестезиологии и реаниматологии.

В заключении приведен тщательный и глубокий анализ изучаемой проблемы с патофизиологической точки зрения. Библиографический список состоит из 249 источников.

Содержание автореферата, выполненного в соответствии с современными требованиями, соответствует диссертации, отражает цели и задачи исследования, основные результаты и выводы.

В ходе изучения диссертационного исследования возникли несколько вопросов:

1. Почему в работе не исследовали показатели, характеризующие перекисное окисление липидов?
2. Сывороточное и ионизированное железо - синонимы или разные показатели?
3. Чем вы объясняете улучшение показателей, характеризующих систему гемостаза у пациентов с травматической болезнью на фоне введения дефероксамина?
4. Почему для оценки антиоксидантной системы был выбран именно тест на определение общей антиоксидантной активности?
5. На Ваш взгляд, в чем основная причина избытка железа в крови и тканях при травматической болезни?

В целом диссертационная работа соответствует заявленным специальностям: 14.01.20 – анестезиология и реаниматология и 14.03.03 – патологическая физиология. Приведенные замечания носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

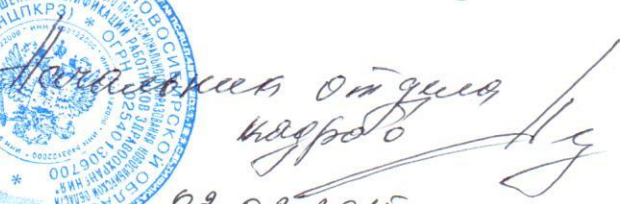
Заключение. Таким образом, диссертационное исследование А.В. Иванова «Роль процессов свободно-радикального окисления в развитии полиорганной недостаточности при травматической болезни» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной медицинской задачи – определение роли обмена железа и свободно-радикального окисления в патогенезе полиорганной недостаточности при травматической болезни, а также выбор средств ее коррекции, имеющей значение для медицины, в частности анестезиологии и реаниматологии, патофизиологии. Диссертационная работа Иванова Алексея Валерьевича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, 14.03.03 – патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, профессор (14.03.03)  А.Р. Антонов

Официальный оппонент: Александр Рудольфович Антонов, доктор медицинских наук, профессор (14.03.03 – патологическая физиология), директор Государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Новосибирской области «Новосибирский центр повышения квалификации работников здравоохранения» (630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 126, тел. (383) 314-00-16, pathology@mail.ru).



Подпись А.Р.Антонова заверяю


02.02.2015

