



**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по постдипломному и  
дополнительному образованию  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России

Л.О. Никитина

« 14 » февраля 2014 г.

## **ОТЗЫВ**

ведущей организации о научно-практической значимости  
диссертационной работы П. В. Сарапа «Оптимизация иммуностропной 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 диссертации**

Диссертация Сарапа Павла Владимировича посвящена повышению эффективности иммуностропной терапии у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости. Ургентный характер патологии определяет тяжесть состояния пациентов, высокий риск развития послеоперационных осложнений и летальности, требует принятия эффективных решений в короткие сроки. Приведенная автором мировая и отечественная статистика свидетельствует об актуальности совершенствования технологий лечения экстренной хирургической помощи.

Для улучшения результатов лечения этой категории пациентов до настоящего времени основное внимание уделялось совершенствованию технологий оперативных вмешательств, антибактериальной терапии, анестезиологического пособия. Нужно констатировать, что основной потенциал этих технологий уже реализован. В то же время расширяются представления об участии иммунной системы в патогенезе ургентной хирургической патологии. На современном этапе перспективной составляющей комплексного лечения является коррекция состояния иммунной системы.

Однако в клинической практике эффективность методик использования иммунокорректоров остается низкой. Основной причиной этого являются сетевой принцип организации иммунной системы, позволяющий перераспределять эффекты препаратов в зависимости от организации функциональных связей между

элементами иммунной системы. Практическим следствием сложности организации иммунной системы является непредсказуемость и антиинтуитивный характер эффектов применения иммуностропных препаратов.

Множество патогенетических факторов: воспаление, стресс, бактериальная инфекция и сепсис, хирургическое вмешательство и ятрогенные воздействия, – образуют сложный комплекс факторов, определяющих тяжесть состояния пациентов, риски развития послеоперационных осложнений характер течения заболевания и его исход. Иммунная система, как наиболее подвижная и чувствительная к внешним воздействиям, перестраивается в соответствии с факторами патогенеза. Очевидным решением проблемы оптимизации иммуностропной терапии является необходимость учета комплекса изменений, определяющих состояние иммунной системы конкретного пациента. Существенной проблемой на пути решения этой проблемы является невозможность отбора критериев оценки эмпирическим путем. Учитывая значительное количество показателей иммунной системы, необходимы принципиально новые подходы к оценке информативности показателей иммунного статуса. Автор предлагает рассматривать иммунную систему как открытую, в которой исследователю невозможно измерить совокупность всех показателей для исчерпывающего описания состояния иммунных реакций пациента. Для исследования иммунной системы пациентов автор предлагает использовать методологию междисциплинарного направления науки – синергетики, рассматривающей условия самоорганизации систем из отдельных элементов.

Современные представления об организации сложных биологических самоорганизующихся систем предусматривают формирование под влиянием внешних факторов отдельных стадий функциональной организации – кластеров, состоящих из элементов со сходными характеристиками. Формирование кластеров происходит с учетом принципа оптимальности: для каждой из стадий предполагается существование оптимальных характеристик в точке математического пространства, соответствующей центру кластера. Свойства элементов, составляющих кластер, тесно связаны с дистанцией от центра кластера. Опираясь на вышеизложенные факты, целесообразно рассматривать показатели иммунного статуса пациентов с учетом влияний внешних факторов и формирования стадий функциональной организации как проявления фундаментальных свойств биологических систем.

Исследования в данной области имеют большое научно-практическое значение, поскольку существенно расширяют научные представления

о самоорганизации иммунной системы под влиянием внешних факторов патологического и ятрогенного характера. Исследование внешних факторов и выделение кластеров иммунного статуса являются новыми направлениями поиска критериев оценки состояния иммунной системы у пациентов с ургентной хирургической патологией. Проведенные исследования обосновывают возможность качественного улучшения оценки состояния иммунной системы, повышения точности мониторинга состояния пациентов и оценки прогнозов исхода заболевания, а также служить основой для выбора наиболее эффективных препаратов для иммунокоррекции и их сочетаний.

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором получены новые данные об особенностях функционирования иммунной системы при ургентной хирургической патологии. Впервые теоретические положения самоорганизации сложных биологических систем применены для исследования иммунной системы. Автором использованы значения факторов, рассчитанных с использованием факторного анализа, оценены их взаимосвязи с клиническими и лабораторными характеристиками пациентов. Показатели, наиболее информативно отражающие воздействия этих факторов, использованы для выделения кластеров иммунного статуса. Количество реально существующих кластеров обосновано с использованием стандартных математических алгоритмов. Проведенная проверка свойств кластеров подтвердила их естественный, физиологический характер. Каждый из кластеров обладает уникальными особенностями функциональной организации, характеристиками системообразующих показателей, тяжестью состояния пациентов и вероятностью неблагоприятного исхода заболевания. При этом кластеры имеют сходства взаимосвязей между показателями состояния пациентов, что свидетельствует также о существовании общих принципов их функциональной организации. Тяжесть состояния пациентов прямо связана с величиной дистанции от центра кластера, что подтверждает справедливость теоретических положений синергетики применительно к изучению организации иммунной системы.

Поскольку образование кластеров вызвано действием механизмов адаптации, автором оценены адаптационные нагрузки внутри каждого кластера. Впервые показано, что кластеры различаются по уровню нагрузок

на адаптационные процессы. При сопоставлении уровней адаптационных нагрузок и уровней летальности внутри кластеров автором установлены критические уровни адаптационных нагрузок, при достижении которых развиваются процессы дезинтеграции в иммунной системе – наряду с другими функциональными системами. Описанные особенности качественно дополняют ранее известные факты о дезинтеграции функциональных связей при ухудшении состояния пациентов: автором впервые были проанализированы адаптационные нагрузки в кластерах иммунного статуса, впервые описано нарастание адаптационных нагрузок до критического уровня, а также оценен критический уровень адаптационных нагрузок у пациентов с urgentной хирургической патологией.

Впервые характеристики кластерной организации иммунного статуса пациентов использованы в практическом здравоохранении. Автором разработан способ оценки тяжести состояния пациентов, информативность которого на протяжении всего периода стационарного лечения превышает информативность традиционно используемых шкал оценки тяжести состояния.

Впервые разработан способ оценки тяжести состояния, позволяющий оценивать эффективность иммуотропной терапии у пациентов с urgentной хирургической патологией в различные сроки стационарного лечения. Впервые выделены четыре типа иммуотропных препаратов, различающиеся по эффективности в зависимости от дистанции показателей пациента от центра кластера. Впервые при моделировании эффективности иммуотропной терапии были использованы характеристики кластерной организации иммунного статуса, на основании которых была построена модель для индивидуального подбора иммунокорректоров и / или их сочетаний, наиболее эффективных для конкретного пациента.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Научная значимость диссертации П. В. Сарапа состоит в получении новых данных о функциональной организации иммунной системы у пациентов с urgentной хирургической патологией. Использование характеристик кластерной организации иммунного статуса позволило повысить точность оценки функционального состояния иммунной системы. Использование результатов исследования позволяет объективизировать методы диагностики и лечения нарушений иммунного статуса в условиях нелинейной динамики иммунологических показателей.

Практическое значение исследования заключается в определении новых

критериев, оценки индивидуальной напряженности адаптационных нагрузок с использованием методик системного анализа, не требующие специализированных лабораторных методов исследования.

На основании результатов исследования автором разработан способ прогноза исхода заболевания, 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 учетом 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.

Применение в составе комплексного лечения иммуностропных лекарственных средств, назначенных с использованием разработанного способа индивидуального подбора, способствовало улучшению результатов лечения: снижению длительности стационарного лечения, увеличению выживаемости, снижению количества необходимых оперативных вмешательств в зависимости от тяжести воспалительных изменений у пациентов с ургентной хирургической патологией.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты исследования представляют интерес для хирургической службы крупных многопрофильных клиник. При оценке состояния иммунной системы пациентов с ургентной хирургической патологией целесообразно учитывать кластерную организацию иммунного статуса и использовать дополнительные критерии состояния пациента: кластерную принадлежность и дистанцию от центра кластера.

Целесообразно исследовать напряженность процессов адаптации с помощью разработанного «Способа оценки напряженности адаптации у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости», результаты которого можно использовать для оценки эффективности методов антистрессовой поддержки и резервов адаптационных возможностей организма пациента при проведении комплексного лечения.

Для оценки тяжести состояния пациентов, оценки эффективности иммуностропной терапии или других лечебных воздействий на протяжении всего

периода стационарного лечения целесообразно использовать разработанный «Способ прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости».

Выбор эффективных иммуностропных препаратов или их сочетаний целесообразно проводить с помощью предложенного «Способа подбора иммуностропных препаратов для лечения пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости». При упрощенном варианте подбора препаратов возможно учитывать величину дистанции показателей пациента от центра кластера: глутоксим оказывает максимальный эффект на периферии кластеров, ронколейкин – ближе к центрам кластеров иммунного статуса, другие препараты обладают промежуточной эффективностью.

Использование результатов исследования, полученных П. В. Сарапом, представляется целесообразным в практической работе клинических иммунологов.

### **Заключение**

Диссертационная работа Сарапа Павла Владимировича «Оптимизация иммуностропной терапии при ургентной хирургической патологии с учетом кластерной организации иммунной системы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научной проблемы – комплексной оценки кластерной организации параметров иммунного статуса с использованием методологии исследования сложных самоорганизующихся систем, на основании которой разработать новые подходы для оценки тяжести состояния, прогноза исхода заболевания и подбора иммуностропных / антиоксидантных препаратов с целью повышения эффективности комплексного лечения пациентов с ургентной хирургической патологией – имеющей важное значение для фундаментальной и клинической иммунологии, что соответствует п.8 «Положения ВАК РФ».

Таким образом, по актуальности выбранной темы, объему проведенных исследований, их методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов работа П. В. Сарапа, выполненная при участии научных консультантов: д.м.н., профессора А. А. Останина и заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора Ю. С. Винника, – полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

медицинских наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология», а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры иммунологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. Протокол №6 от 10.02.2014г.

И.о. зав. кафедрой иммунологии  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
д.м.н., профессор



Л. В. Ганковская

Подпись профессора Л. В. Ганковской  
ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
д.б.н., профессор



А. Г. Максина

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России  
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1  
тел.:(495) 434-14-22  
E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)