

ОТЗЫВ

официального оппонента Долгих Татьяны Ивановны на диссертационную работу Сарапа Павла Владимировича «Оптимизация иммуностропной терапии при ургентной хирургической патологии с учётом кластерной организации иммунной системы», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы исследования. Диссертационное исследование Павла Владимировича Сарапа посвящено одной из актуальных проблем клинической иммунологии, нацеленной на решение практических вопросов хирургии – повысить эффективность комплексного лечения пациентов с ургентной хирургической патологией на основе подбора препаратов иммуностропного действия. У пациентов с хирургической патологией на иммунную систему воздействуют многие факторы (травмы, воспаления, стресс и др.), способные к взаимному усилению негативных эффектов. Наряду с этим, наличие фонового иммунодефицита во многом предопределяет течение и исход заболевания. Для адекватной терапии чрезвычайно важен подбор иммуностропных препаратов, основанный на оценке глубины нарушений иммунной системы, но предсказать эффекты лечения сложно, что связано с многоуровневой организацией иммунной системы. Все это определяет необходимость поиска дополнительных патогенетически обоснованных подходов к решению данной проблемы. В этой связи диссертационное исследование Сарапа П.В. представляется весьма актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, логически вытекает из содержания работы и не вызывает сомнений. Подтверждением этому является то, что научное исследование, выполненное на высоком

методическом уровне, подтверждается корректным использованием современных методов статистического анализа и достаточным числом клинических наблюдений. Им обследовано 698 пациентов, которые были распределены на соответствующие группы в зависимости от поставленных задач. Достоверность полученных результатов подтверждается также клинической эффективностью включения индивидуально подобранной иммунокорректирующей терапии в комплексное лечение. Отраженные в диссертационном исследовании Сарапа П. В. аспекты клинического применения иммуностропных препаратов подтверждают объективное существование функциональных кластерных структур как проявление сложности и рациональности организации иммунной системы и свидетельствуют о необходимости применения методов системного анализа для оценки состояния иммунной системы. Массив данных для факторного анализа составили 949 обследований, выполненных в динамике. Кластеризацию автор проводил с учётом показателей, наиболее информативно отражающих состояние иммунной системы пациентов.

Критический анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме данного исследования и глубокий всесторонний анализ полученных данных позволили автору сформулировать выводы. Диссертант показал себя добросовестным и умелым исследователем. Значимость полученных результатов обосновывается внедрением в клиническую практику разработанных в ходе исследования «способа прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости», «способа индивидуального подбора иммуностропных препаратов с учётом кластерной организации иммунного статуса», «метода прогнозирования и выявления осложнений в раннем послеоперационном периоде». Практические рекомендации логично вытекают из материалов исследования и позволяют вполне обоснованно рекомендовать предлагаемые диссертантом способы к широкому внедрению в практику.

Новизна и практическая значимость полученных результатов и выводов. Исследование, проведенное Павлом Владимировичем, позволило получить принципиально новые научные знания в области иммунологии.

Новизна исследования заключается в том, что, во-первых, автором разработана методология исследования сложноорганизованных открытых систем. Во-вторых, им получены новые данные, доказывающие, что в результате адаптации к воздействию внешних факторов иммунная система образует упорядоченные функциональные структуры – кластеры, обладающие индивидуальными характеристиками системообразующих показателей. Автору удалось выделить шесть кластеров. Важным свойством кластеров является взаимосвязь между показателями состояния пациентов и дистанцией от центра кластера, что согласуется с фундаментальными принципами самоорганизации сложных систем. В-третьих, на основе системного анализа научных Павел Владимирович предложил стратегически новый подход к оценке уровней критических адаптационных нагрузок в кластерах. Им установлено, что превышение этих нагрузок приводит к дезинтеграции взаимосвязей между элементами иммунной системы и клинически проявляется увеличением тяжести состояния пациентов и летальности. В-четвертых, впервые на основе характеристик кластерной организации иммунного статуса разработан способ оценки тяжести состояния, информативность которого сохраняется на протяжении всего срока стационарного лечения. Это позволяет оценивать эффективность как иммуотропной терапии, так и комплексного лечения пациентов.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором, заключается также в том, что результаты диссертационного исследования дополнили и углубили существующие представления об организации иммунной системы. Показана возможность использования фундаментальных знаний о самоорганизации сложных систем в клинике. Определены критерии оценки индивидуальной напряженности адаптационных нагрузок с

использованием методик системного анализа, не требующие специализированных лабораторных методов исследования.

Несомненной ценностью работы являются предложенные автором пути совершенствования лечебной тактики на основе индивидуального подбора препаратов для иммунокоррекции (разработана математическая модель). Значимость обосновывается внедрением в практику разработанных в ходе исследования: «способа прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости», «способа индивидуального подбора иммуностропных препаратов с учётом кластерной организации иммунного статуса», «метода прогнозирования и выявления осложнений в раннем послеоперационном периоде».

Новизна и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов не вызывают каких-либо сомнений. Они объективны и закономерны. Работу отличает четко спланированный алгоритм исследований, адекватный цели и задачам работы. Особо хочется отметить использование диссертантом методов статистического анализа, которые делают результаты особенно правдивыми. Приоритет разработок автора в данной области подтверждается пятью Патентами на изобретения и приоритетной справкой РФ, они неоднократно обсуждались на международных, всероссийских и межрегиональных конференциях, опубликованы в 80 работах, из них 24 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в иностранных журналах - 7 статей.

Структура и содержание диссертации. Диссертация написана хорошим литературным языком, построена в традиционном стиле, изложена на 363 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и библиографического указателя, который содержит ссылки на 540 источников, из них 370 иностранных. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 95 таблицами. Главы диссертации содержательны, отвечают

предъявляемым к ним требованиям. Во «Введении» диссертант обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и 6 задач для её достижения. Излагает новизну и практическую значимость работы, формулирует 3 положения, выносимые на защиту. На основе анализа ситуации автор формулирует проблемы, требующие решения, на основе принципиально новых подходов с привлечением методов анализа самоорганизующихся биологических систем.

Глава «Обзор литературы» отражает различные точки зрения на данную проблему, в ней представлен анализ современных сведений о реагировании иммунной системы, о биологическом смысле изменений субпопуляционного состава клеток иммунной системы и ведущих патогенетических факторах цитокинового дисбаланса при изученной автором патологии. Обзор читается с большим интересом, носит отчетливо выраженный аналитический характер и завершается логичным заключением о целесообразности совершенствования методологических подходов и обоснованности формирования новых методологических подходов к диагностике и лечению пациентов с ургентной хирургической патологией. Обзор может быть рекомендован для отдельной публикации.

В главе «Материалы и методы» полноценно представлена нозологическая и клиническая характеристика 698 пациентов, разделенных на группы, представлен дизайн исследования, что облегчает представление об объеме проведенного исследования. Подробно излагаются методы исследования (клинические, иммунологические, статистические). При этом четко представлены описательная и сравнительная статистика, факторный и кластерный анализ, вычисление значения дистанции от центра кластера, квартильная статистика, математические свойства выделенных кластеров. Достаточно полноценно дано исследование функциональной нагрузки на адаптационные процессы в кластерах, представлено построение математических моделей и оценка эффективности.

Третья и четвертые главы посвящены клиническим характеристикам и факторам организации кластеров иммунного статуса и адаптационным характеристикам в кластерах иммунного статуса. В пятой главе проведена интегральная оценка тяжести состояния пациентов и кластеризация с учётом показателей, наиболее информативно отражающих состояние иммунной системы пациентов. Содержание этих глав отражает этапность исследования. Показано, что состояние иммунной системы обследованных пациентов существенно зависит от влияния четырёх факторов. Каждый из факторов представляет собой интегральную сумму внешних по отношению к иммунной системе патогенетических влияний патологического и ятрогенного характера. Наиболее тесно с действием первого, наиболее значимого фактора, связаны показатели: abs CD3+, abs CD4+, abs CD8+, abs CD16+. С учётом их значений выделены шесть кластеров – устойчивых типов функциональной организации иммунной системы. Установлено, что каждый кластер характеризуется особенностями системообразующих показателей, которые отражают механизмы реагирования на действия внешних факторов. В кластерах с менее тяжёлым состоянием пациентов (1-ый и 2-ой кластеры) системообразующими являются показатели иммунного статуса. У пациентов 3-го кластера для оценки состояния информативны показатели интоксикации и вегетативной регуляции. При усугублении лимфопении (4-ый–6-ой кластеры) актуальны шкалы тяжести состояния. Уровни цитокинов как системообразующие показатели актуальны только для 6-го кластера. Полученные данные ориентируют клиницистов на приоритетность использования различных иммунологических тестов на основе клинической целесообразности. Снижение адаптационных нагрузок в ряду кластеров от 4-го к 6-му сопровождается увеличением летальности и свидетельствует о критических нагрузках на адаптационные процессы в 4-ом кластере и их декомпенсацией в 5-ом и 6-ом кластерах. В следующей главе автор продемонстрировал метод пошаговой множественной регрессии и

построение модели прогноза исхода заболевания с использованием наиболее информативных показателей, представил шкалу тяжести состояния, основными преимуществами которой по сравнению с традиционно используемыми шкалами являются информативность для оценки тяжести состояния пациентов и возможность оценки состояния иммунной системы в различные сроки с момента поступления в стационар. Автор показал, что включение в состав комплексной терапии иммуностропных препаратов приводит к улучшению следующих показателей: увеличивается экспрессия CD-молекул, возрастает количество иммунокомпетентных клеток, уменьшается функциональная нагрузка на фагоцитарное звено иммунной системы, снижается продукция ФНО- α и увеличивается синтез ИЛ-1-РА. Одновременно с этим снижаются уровень интоксикации и выраженность симпатикотонии, уменьшается нагрузка на адаптационные процессы.

Представленные в шестой главе аспекты иммуностропной терапии демонстрируют глубокое знание диссертантом как иммунологии, так и владение методами системного анализа. Автором построены регрессионные модели оценки эффективности для каждого иммуностропного препарата, а для учёта суммарного действия препаратов - математическая модель, учитывающая факт использования каждого из применявшихся препаратов и прогнозируемый эффект каждого из них. Наглядно показано, что самоорганизация иммунной системы в ответ на повреждающие воздействия патогенетических факторов проявляется в виде шести типовых вариантов реагирования (выделены отдельные кластеры, различающиеся между собой по количеству иммунокомпетентных клеток). Характерной особенностью пациентов в ряду кластеров от 1-го к 6-му является нарастающая выраженность лимфопении, сопряженная с увеличением показателей тяжести состояния и вероятности летального исхода. Для иммунокоррекции у пациентов с изученной патологией предложен способ индивидуального подбора иммуностропных препаратов. Автором установлено, что действие

препаратов целевого назначения приводит к усилению интеграции между элементами иммунной системы и укреплению функциональных связей, за счёт чего активируются процессы адаптации и проявляется кластерная структура функциональной организации иммунной системы. Седьмая глава демонстрирует сравнение эффективности методов иммуностропной терапии у пациентов без перитонита и с перитонитом различной степени тяжести. Каждая глава собственных исследований заканчивается четкими выводами.

Заключительная глава посвящена обсуждению результатов исследования и подводит итог работы. Автор убедительно доказал, что характеристики кластерной организации иммунного статуса целесообразно использовать в качестве предикторов для выбора наиболее эффективных иммуностропных препаратов и их сочетаний; включение в комплексное лечение таких препаратов приводит к улучшению состояния пациентов, иммунная система которых способна отвечать на дополнительные лекарственные воздействия.

Суждения и предложения, представленные автором в порядке обобщения полученных результатов, логично вытекают из сути работы, достаточно обоснованы и имеют практическое значение. Не останавливаясь на достигнутом, автор представляет свое видение в отношении перспектив дальнейших исследований. Диссертация производит хорошее впечатление, как научное исследование, имеющее большую научную и практическую значимость. Заканчивается работа 8 выводами. Работа заслуживает высокой оценки и в целом не оставляет сомнений в высокой квалификации её автора. Замечаний, затрагивающих существо работы, нет. При общей положительной оценке диссертации считаю необходимым получить ответы на следующие вопросы, возникшие в ходе знакомства с этой работой, которые не затрагивают сути работы:

1. Возможно ли использование предложенных моделей для оценки степени и характера иммунных нарушений при иной хирургической патологии?

2. Можно ли использовать предложенную модель для подбора иммуностропных препаратов в амбулаторно-поликлиническом звене?

3. Каков личный вклад автора в проведении статистического анализа данных?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

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. Считаю целесообразным более широкое внедрение результатов диссертационного исследования в научно-исследовательскую работу, учреждения здравоохранения и учебный процесс, издание учебно-методического пособия для врачей.

Заключение. Таким образом, диссертация Сарапа Павла Владимировича «Оптимизация иммуностропной терапии при ургентной хирургической патологии с учётом кластерной организации иммунной системы», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы, посвященной комплексной оценке кластерной организации параметров иммунного статуса с использованием методологии исследования сложных самоорганизующихся систем, разработке новых подходов для оценки тяжести состояния, прогноза исхода заболевания и подбора иммуностропных / антиоксидантных препаратов с целью повышения эффективности комплексного лечения пациентов с ургентной хирургической патологией, имеющей существенное

значение для медицины, в частности фундаментальной и клинической иммунологии.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и рекомендации аргументированы. 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 п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология»,

Официальный оппонент, заведующая
клинико-диагностической лабораторией
лабораторией Бюджетного учреждения
здравоохранения Омской области
«Клинический диагностический центр»,
доктор медицинских наук, профессор



Т.И. Долгих

10 февраля 2014 г.

Подпись профессора Т. И. Долгих
«ЗАВЕРЯЮ»

Главный врач БУЗОО «КДЦ»



Н.И. Орлова

Контактная информация:

БУЗОО «Клинический диагностический центр»; 644024, г. Омск, ул. Ильинская, д.9
Тел.: +7 (3812) 31-17-00, 30-34-61. E-mail: dolgih-ti@mail.ru