



010009, Астана қаласы, Абылай хан даңғылы, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

010009, г. Астана, пр. Абылай-хана, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

20 16 жыл/год « 06 » октябрь  
№ 40-2091/1-6

### **Отзыв официального рецензента**

на диссертационную работу Матюшко Дмитрия Николаевича на тему:  
«Патофизиологические и патоморфологические изменения в организме, ассоциированные с интраабдоминальной гипертензией», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина»

#### **1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники)**

Актуальность изучаемой проблемы высока и имеет практическую значимость. Изучение зависимости уровня биомаркеров и патоморфологических изменений в органах от степени и продолжительности интраабдоминальной гипертензии является проблемой при острой хирургической патологии, сопровождающейся повышением интраабдоминального давления.

Так, по литературным данным известно, что повышение интраабдоминального давления отмечено в подобных случаях в 30%, а компартмент-синдром развивается у 5,5% таких пациентов (Забелин М. В., 2010, Kuteesa J., 2015), при установленном компартмент-синдроме летальность составила 68% (Абакумов М. М., Смоляр А. Н., 2003).

В исследованиях изучаются данные о функциональных нарушениях, что при повышении внутрибрюшного давления возникают гипоксия и гиперкапния всех тканей организма; оксидативный стресс; нарушение перфузии и ишемия органов брюшной полости, а при купировании этих процессов - реперфузия органов брюшной полости; также описано ограничение легочной вентиляции, снижение сердечного выброса, угнетение функция почек, нарушение кровоснабжения внутренних органов, что обуславливает такую высокую летальность у больных с интраабдоминальной гипертензией (Абакумов М. М., Смоляр А. Н., 2003, Богданов А. А., 2006, Práznovec I., 2013, Алиев С. А., 2013. Murtaza G., 2015, Birkhan B. H., 2000, Harrahill M. 1998).

Таким образом, данные анализа отечественной и зарубежной литературы показывают, что остаются открытыми вопросы изучения лабораторных и морфологических показателей, ассоциированных с интраабдоминальной гипертензией и ее осложнениями.

Диссертационная работа Матюшко Дмитрия Николаевича «Патофизиологические и патоморфологические изменения в организме, ассоциированные с интраабдоминальной гипертензией», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина», входит в научно-исследовательскую работу с финансированием по гранту МОН РК № госрегистрации 0115РК00307 «Определение уровня значимости биомаркеров в прогнозировании развития осложнений, ассоциированных с интраабдоминальной гипертензией». Диссертант являлся ответственным исполнителем.



010009, Астана қаласы, Абылай хан даңғылы, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

010009, г. Астана, пр. Абылай-хана, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

20 16 жыл/год « 06 » октябрь  
№ 40 - 2009/1-6

## 2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

1. Разработанная экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных методом пневмоперитонеума, характеризуется простотой и быстротой выполнения, минимальными затратами, низкой степенью инвазивности.

2. Разработанный аппарат для измерения интраабдоминального давления, характеризуется высокой точностью измерения за счёт объединения аналогового датчика и цифрового преобразователя в один корпус, универсальностью и удобством работы через подключения к любому компьютеру через USB-порт.

3. Выявлена линейная прямая зависимость уровня фибриногена и РФМК от степени интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). При всех уровнях ИАГ содержание фибриногена статистически значимо выше, чем в контроле ( $p < 0,01$ ); с увеличением длительности ИАГ наблюдаются разнонаправленные изменения показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоагуляции, что, возможно, связано с развитием органной дисфункции и коагулопатией потребления; показатель D-димера имеет также линейную прямую зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часа экспозиции, причем при всех уровнях ИАГ, более чем 2-х кратный подъем уровня D-димера является статистически значимым ( $p < 0,01$ ).

4. Увеличение интраабдоминального давления вызывает статистически значимое повышение содержания маркера пресептического состояния sCD14 при всех степенях интраабдоминальной гипертензии в 1,2 - 11 раз в сравнении с контролем ( $p < 0,01$ ); продолжительность интраабдоминальной гипертензии от 12 до 24 часов вызывает статистически значимое повышение концентрации sCD14 ( $p < 0,01$ ) при любых цифрах внутрибрюшного давления; таким образом, белок sCD14 может рассматриваться как ранний биомаркер пресептического состояния при интраабдоминальной гипертензии, свидетельствующий о появлении грамотрицательной флоры в крови, как следствие энтерогенной транслокации микроорганизмов в кровоток.

5. Активация и статистически значимое повышение уровня протеина p-53 в 1,2-1,6 раз ( $p < 0,01$ ), и как следствие, высокая апоптотическая активность организма, отмечается в самые ранние сроки (3 часа) от начала воздействия ИАГ любой степени. В дальнейшем через 12 часов и позднее его содержание резко падает, что свидетельствует о снижении репаративной активности и сопротивляемости организма, а также истощении антиоксидантной защиты.

6. Разнонаправленные изменения гемоксигеназы-1 в зависимости от времени и степени интраабдоминальной гипертензии свидетельствует о значении этого фермента как белка-адаптогена. Отсутствие выраженных изменений в содержании гемоксигеназы-1 в сыворотке крови вероятнее всего свидетельствует об отсутствии положительного влияния этого фермента



010009, Астана қаласы, Абылай хан даңғылы, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

010009, г. Астана, пр. Абылай-хана, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

20 16 жыл/год « 06 » сентября  
№ 40-1091/1-6

на выработку противовоспалительных, цитопротективных факторов при интраабдоминальной гипертензии.

7. ИАГ любой степени вызывает различные патоморфологические изменения внутренних органов. Перичеллюлярный отек, полнокровие капилляров и вен, единичные очаговые кровоизлияния появляются уже в группах с интраабдоминальным давлением (ИАД) 15 мм рт. ст. в течение 3 часов, наиболее яркие и значимые изменения наблюдаются со стороны сердца - некроз и фрагментация кардиомиоцитов, очаговые кровоизлияния в миокарде; лёгких - дис- и ателектазы, фибриноидный некроз; печени - полнокровие центральной вены печеночной доли, некроз гепатоцитов; почек - кровоизлияния в мозговом и/или корковом слое почек, дистрофия эпителия почечных канальцев; головного мозга - глиоз, очаги энцефаломалии, кровоизлияния. Статистическая значимость необратимых изменений со стороны внутренних органов регистрируется в основном при ИАД 25 и 35 мм рт. ст. при любой экспозиции, достигая максимума в группах 35 мм рт. ст. в течение 12 и 24 часов. Со стороны кишечника морфологических изменений при ИАГ выявлено не было.

8. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью патоморфологических изменений внутренних органов и концентрацией маркера - "пресепсина" sCD14 ( $p \leq 0,01$ ); корреляционная взаимосвязь между содержанием РФМК и патоморфологическими изменениями внутренних органов: очаговые кровоизлияния в миокард и легкие, полнокровие вен печени, перичеллюлярный отёк головного мозга ( $p \leq 0,01$ ).

### **3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.**

Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов биохимических и морфологических исследований, интерпретация данных проводилась при помощи актуальных методик статистического анализа.

Степень обоснованности и достоверности выводов не вызывает сомнений, так как результаты получены на исследованиях, проведенных в достаточном объеме.

Первый вывод сделан на основе апробации экспериментальной модели интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных путем использования метода пневмоперитонеума. Второй вывод сделан на основе апробации устройства аппарата для измерения интраабдоминального давления. Третий вывод основан на получении достоверных статистически значимых показателей уровня фибриногена и РФМК в зависимости от степени интраабдоминальной гипертензии, при этом использованы современные показатели биохимического метода исследования. Четвертый вывод основан на статистическом



010009, Астана қаласы, Абылай хан даңғылы, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

010009, г. Астана, пр. Абылай-хана, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

20 16 жыл/год « 06 » октябрь  
№ 40 - 2091/1-6

исследовании биохимических (иммуноферментных) параметров. С использованием данных методов установлено, что белок sCD14 может рассматриваться как ранний биомаркер пресептического состояния при интраабдоминальной гипертензии, свидетельствующий о появлении грамотрицательной флоры в крови, как следствие энтерогенной транслокации микроорганизмов в кровоток. Пятый вывод сделан на основании изучения статистически значимых показателей уровня протеина р-53 и определения высокой апоптотической активности организма с использованием современных статистических методик. Шестой вывод сделан путем определения статистически значимых показателей гемоксигеназы-1 в зависимости от времени и степени интраабдоминальной гипертензии. Седьмой вывод основан и достоверен, так как используются фундаментальный метод исследования – патоморфологический. В тканях внутренних органов определяются патогистологические изменения при интраабдоминальной гипертензии любой степени. Статистическая значимость необратимых изменений со стороны внутренних органов регистрируется с использованием современных статистических методик. Восьмой вывод является логическим завершением патоморфологических исследований с использованием статистических методов. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью патоморфологических изменений внутренних органов и концентрацией маркера - "пресепсина" sCD14; корреляционная взаимосвязь между содержанием РФМК и патоморфологическими изменениями внутренних органов: очаговые кровоизлияния в миокард и легкие, полнокровие вен печени, перипеллюлярный отёк головного мозга .

#### **4. Степень новизны каждого научного результата (положения) и вывода диссертанта, сформулированных в диссертации**

На основании результатов исследования раскрыта научная новизна выполненной работы, все пункты подтверждены на данных собственного исследования.

Впервые в Казахстане проведено анкетирование специалистов хирургического профиля по проблеме интраабдоминальной гипертензии;

Разработана новая, простая и быстро воспроизводимая экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у крыс;

Разработан новый метод измерения интраабдоминального давления в эксперименте;

Впервые на экспериментальной модели выявлена зависимость между уровнем интраабдоминальной гипертензии и показателями свёртывающей системы крови, маркерами пресептического состояния, апоптоза, оксидативного стресса, морфологическими изменениями внутренних органов.



010009, Астана қаласы, Абылай хан даңғылы, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

010009, г. Астана, пр. Абылай-хана, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

20 16 жыл/год « 16 » октябрь  
№ 40 - 2091/1-6

#### **5. Оценка внутреннего единства полученных результатов**

Диссертационная работа направлена на решение актуальной проблемы современной медицины в целом. Исследование обладает внутренним единством, последовательностью в изложении. Разделы «введение», «обзор литературы», «материалы и методы», «результаты и обсуждения» и «заключение» взаимосвязаны. Выводы и практические рекомендации обоснованы результатами исследований и соответствуют поставленным задачам. Все основные положения выполненного исследования отражены в 17 научных работах.

#### **6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи**

Для улучшения результатов данной актуальной проблемы разработано и получено официальное подтверждение автором с соавторами свидетельства об интеллектуальной собственности № 0359 от 25.02.2016 года "Экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных" и свидетельство об интеллектуальной собственности № 0360 от 25.02.2016 года "Аппарат для измерения интраабдоминального давления".

Разработанный аппарат для измерения интраабдоминального давления внедрен в практику Областной клинической больницы г. Караганды, Областного перинатального центра г. Караганды, Регионального акушерско-гинекологического центра г. Караганды в виде внедрения результатов НИР "Диагностика интраабдоминальной гипертензии модифицированной методикой с помощью датчика". Дана заявка на получение патента «Аппарат для измерения интраабдоминального давления».

Полученные соискателем научные результаты вносят большой вклад в развитие хирургии и имеют теоретическое и практическое значение.

#### **7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них: 3 в научных изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 1 публикация в международном научном издании, входящий в информационную базу компании Thomson Reuters «Virchows Archiv» The European Journal of Pathology, 2 Scopus «Anaesthesiology Intensive therapy», «Georgian Medical News».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных научно-практических конференциях и конгрессах.



010009, Астана қаласы, Абылай хан даңғылы, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

010009, г. Астана, пр. Абылай-хана, 42  
тел.: +7(7172) 57 74 11, факс: 23 29 27  
e-mail: national\_clinic@mail.ru

20 16 жыл/год « 06 » октябрь  
№ 40 - 2091/1-6

#### 8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

1. На основании полученных результатов научного исследования можно было бы сделать более компактный вывод о корреляционной взаимосвязи изученных показателей и патогенезом структурных изменений внутренних органов и ткани головного мозга, особенно сосудистого компонента и микроциркуляторного русла.

2. Микрофотографии хорошего качества, показательны в обосновании патоморфологических изменений и в связи с этим, можно было бы использовать больший формат при оформлении работы, что прекрасно демонстрировало бы выявленные структурные изменения внутренних органов и ткани головного мозга.

3. Имеются стилистические погрешности и опечатки.

Однако, сделанные замечания и предложения не принципиальны, не снижают актуальность, научную значимость полученных результатов диссертационной работы, его выводов и носят рекомендательный характер.

#### 9. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по соответствующей специальности

Диссертация Матюшко Дмитрия Николаевича на тему: «Патофизиологические и патоморфологические изменения в организме, ассоциированные с интраабдоминальной гипертензией» является законченной самостоятельной работой автора. Она соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание степени доктора философии (PhD), и может быть рекомендована к публичной защите.

Квалификационные характеристики диссертации позволяют считать Матюшко Дмитрия Николаевича достойной соискания степени доктора философии (PhD) по специальности 6D 110100 «Медицина».

Руководитель отдела патоморфологии  
АО "Национальный научный медицинский центр"  
доктор медицинских наук



Г.М. Шаймарданова

