ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Косинца Владимира Александровича на диссертационную работу Скакуна Павла Вадимовича «Персонализация хирургического лечения пациентов с ожоговой болезнью в периоде ожоговой токсемии с учетом риска развития ДВС-синдрома», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия в совет по защите диссертаций
Д 03.18.05 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационное исследование Скакуна Павла Вадимовича «Персонализация хирургического лечения пациентов с ожоговой болезнью в периоде ожоговой токсемии с учетом риска развития ДВС-синдрома», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по целям, задачам, объекту, предметам исследования, использованной методологии, содержанию, положениям, выносимым на защиту, полученным результатам – полностью соответствует отрасли 14.00.00 «Медицинские науки» специальности 14.01.17 «Хирургия» по пункту 3 «Ожоги и отморожения - патогенез и лечение».

Тема диссертации соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь, соответствует п.п. 2.4 и 2.5 Указа Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» и п. 3.3 Указа Президента Республики Беларусь от 01.04.2025 № 135 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2026-2030».

Работа выполнена в рамках задания «Разработать метод медицинской профилактики нарушений системы гемостаза у пациентов с тяжелой ожоговой травмой» подпрограммы «Фундаментальные аспекты медицинской науки» государственной научной программы исследований «Трансляционная медицина» (№ гос. регистрации 20220370, срок выполнения: 2022–2024).

Актуальность темы диссертации

Ожоги сохраняют статус одной из наиболее значимых причин предотвратимой смертности и инвалидности в мире. По данным исследования Global Burden of Disease (2019), ежегодно регистрируется более 8,3 млн новых случаев термических поражений (95% ДИ: 6,5–10,4 млн). В Республике

Беларусь ежегодно фиксируется около 30 000 случаев ожоговой травмы, из которых 10 000 требуют стационарного лечения, а госпитальная летальность в специализированных центрах достигает 51% у пациентов с критическими поражениями. При обширных глубоких ожогах (более 30% ОППТ) смертность, несмотря на достижения современной комбустиологии и интенсивной терапии, остается стабильно высокой – 30-50%.

Развитие нарушений системы гемостаза, включая синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), регистрируется у 30–50% тяжелообожженных пациентов и вносит существенный вклад в формирование синдрома полиорганной недостаточности. Патогенез коагулопатии при ожоговой болезни носит многофакторный динамический характер: в раннем периоде доминируют гиповолемия, воспаление, гемодилюция и гипотермия, формируя острую ожог-индуцированную коагулопатию, а в последующие фазы (токсемия и септикотоксемия) к ним присоединяются хирургическая травма, гиперметаболизм и инфекционно-воспалительные процессы. При этом в доступной литературе отсутствуют унифицированные системы прогнозирования данного осложнения применительно к ожоговой болезни.

Ранняя тангенциальная некрэктомия с последующей аутодермопластикой признана международным стандартом оказания помощи пациентам с глубокими ожогами, поскольку позволяет снизить риск инфекционных осложнений и сократить сроки госпитализации. Однако ее реализация ограничена значительной интраоперационной кровопотерей. Существующие методы ее оценки характеризуются экстремальной вариабельностью — расхождения между минимальными и максимальными значениями достигают 5,3 раза, что делает невозможным стандартизированное планирование объема одномоментного вмешательства.

Формируется цикл взаимно отягчающих влияний: развивающаяся ожог-индуцированная коагулопатия повышает риск интраоперационного кровотечения, а массивная кровопотеря и последующая гемотрансфузия, в свою очередь, усугубляют нарушения свертывающей системы за счет гемодилюции, потребления факторов свертывания, иммуномодулирующих эффектов донорской крови и рисков TRALI-синдрома. Этот цикл неизбежно ведет к декомпенсации полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Таким образом, актуальность темы диссертации определяется необходимостью разработки и внедрения персонализированных алгоритмов планирования хирургического лечения, основанных на прогнозировании риска коагулопатии и объективной оценке интраоперационной кровопотери, что позволит разорвать патологический замкнутый круг, снизить потребность в гемотрансфузиях и, в конечном итоге, улучшить непосредственные результаты лечения тяжелообожженных пациентов в периоде ожоговой токсемии.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Анализ представленных материалов позволяет констатировать, что диссертация характеризуется научной новизной, что подтверждается получением соискателем следующих результатов:

- впервые предложен комплексный алгоритм количественной оценки интраоперационной кровопотери, сопровождающей различные варианты оперативного лечения в периоде токсемии, на основании сравнительного анализа восьми методов с референсным гравиметрическим определением обоснован выбор оптимального расчетного инструмента (метод НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, $r=0,91$, $p<0,05$), что позволяет стандартизировать планирование хирургического вмешательства;
  идентифицированы независимые предикторы развития ДВС-синдрома у тяжелообожженных в периоде токсемии: общая площадь ожоговых ран, площадь глубоких ожогов, тяжесть термоингаляционной травмы, возраст, частота сердечных сокращений и уровень Д-димера, данное обстоятельство имеет принципиальное значение, поскольку до настоящего времени в литературе отсутствовали валидированные системы прогнозирования коагулопатии, специфичные для ожоговой болезни;
- разработана и валидирована мультипликативная прогностическая модель ДВС-синдрома, демонстрирующая отличную дискриминационную способность (AUC=0,932; 95% ДИ: 0,882–0,981; $p<0,001$), клиническая полезность модели подтверждена анализом кривой принятия решений (DCA) в диапазоне пороговых вероятностей 5–50%;
- впервые установлена количественная стратификация интраоперационной кровопотери в зависимости от прогнозируемого риска коагулопатии: от 99 мл/1% ОППТ при низком риске до 171 мл/1% ОППТ при высоком риске ($p<0,001$ для всех межгрупповых сравнений), что является научной основой для дифференцированного подхода к планированию объема операции;
- впервые научно обоснован и проспективно оценен алгоритм предоперационного планирования площади первичной тангенциальной некрэктомии с учетом индивидуального риска ДВС-синдрома. Точность прогнозирования кровопотери при применении алгоритма составила 91% (погрешность 9,7%), что подтверждает его практическую применимость.

Все четыре положения, выносимые на защиту, сформулированы конкретно, содержат количественные характеристики, подтверждаются совокупностью полученных клинических данных и имеют практическую направленность.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации

Диссертация Скакуна П.В. представляет собой законченную научно-практическую работу, содержащую изложение собственных результатов, и соответствует требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Сформированные в диссертационной работе выводы и рекомендации по практическому использованию, основанные на результатах исследования соответствуют поставленным целям и задачам. Заключения и положения, выносимые на защиту, соответствуют содержанию работы и ее результатам, отраженным в публикациях автора. Рекомендации по практическому применению обоснованы и акцентируют прикладную направленность работы.

Методология исследования является адекватной поставленным задачам. Дизайн работы – когортное ретроспективно-проспективное контролируемое исследование – позволяет оценить как диагностическую ценность модели, так и клиническую эффективность алгоритма.

Обоснованность результатов подтверждается:

- достаточным объемом ретроспективной выборки (175 пациентов) для построения и валидации прогностической модели;
- использованием современных методов статистического анализа (логистическая регрессия, ROC-анализ, калибровочные графики, DCA, критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса) с использованием пакета прикладных программ R (версия 4.3 с пакетами rms и dcurves, Free Software Foundation Inc., Бостон, США), Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) и MS Excel Attestat 2019 (Microsoft corp.);
- применением современных высокоинформативных общепринятых критериев диагностики ДВС-синдрома (шкала JAAM-DIC);
- рандомизацией когорты на обучающую и тестовую выборки с подтверждением сопоставимости групп;
- проспективной оценкой алгоритма на 25 пациентах с расчетом точности прогнозирования (WAPE);
- соблюдением этических норм (одобрение двух этических комитетов).

Объем наблюдений и проведенных клинических исследований, применение соответствующих современных статистических методов обработки полученных результатов не оставляют сомнения в обоснованности и достоверности научных положений, выдвигаемых автором исследования, выводов и практических рекомендаций.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертации подтверждается новизной полученных результатов: теоретико-патофизиологическое обоснование взаимосвязи

коагулопатии и интраоперационной кровопотери у пациентов с ожоговой болезнью в стадию токсемии, разработка и валидация оригинальной мультипликативной прогностической модели, впервые создан и математически верифицирован специфичный для ожоговой болезни инструмент прогнозирования ДВС-синдрома, обоснование алгоритма персонализированного хирургического планирования, что приводит к достоверному снижению объема гемотрансфузии и к снижению летальности в периоде ожоговой токсемии.

Практическая значимость работы подтверждается:

- утверждением Министерством здравоохранения Республики Беларусь Инструкции по применению № 113-1124 от 26.05.2025 г.;
- получением Евразийского патента ЕАПО 049405;
- внедрением результатов в 4 клинических учреждениях (УЗ «ГК БСМП», УЗ «Могилевская больница №1», УЗ «Брестская ОКБ», УЗ «Гомельская ГКБ №1») и 3 медицинских университета (7 актов внедрения);
- снижением летальности в периоде токсемии у пациентов высокого риска с 71,4% до 27,3% (p=0,013);
- сокращением длительности госпитализации на 11 дней и числа операций с 6 до 4 у пациентов низкого риска с ожоговой болезнью в стадию токсемии.

Экономическая значимость диссертационного исследования определяется сокращением занятости коечного фонда на 11 койко-дней на одного пациента при низком риске ДВС, уменьшением числа оперативных вмешательств в группе низкого риска на 33,3%, снижением объема гемотрансфузии (с 900 до 600 мл в группе высокого риска).

Социальная значимость диссертационного исследования обусловлена его прямым вкладом в сохранение жизни и трудоспособности населения за счет достоверного снижения предотвратимой смертности в критическом периоде ожоговой токсемии (с 71,4% до 27,3%) благодаря превентивному управлению рисками фатальных коагулопатических осложнений, а также за счет сокращения сроков стационарного лечения и количества этапных операций, что ускоряет их социальную и профессиональную реабилитацию.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты исследования опубликованы в 15 научных работах, из которых 7 статей, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (4,37 авторских листа), 6 статей в сборниках научных трудов и материалов конференции (1,26 авторских листа), 2 публикации в сборниках тезисов (0,18 авторских листа). Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению (0,14 авторских листа). Получен 1 Евразийский патент. Общий объем – 5,81 авторского листа.

Основные результаты доложены на 11 научных форумах, включая международные конференции в Республике Беларусь и Российской Федерации.

Опубликованность результатов диссертации является достаточной и полностью соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней для кандидатской диссертации.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК РБ

Диссертационная работа и автореферат Скакуна Павла Вадимовича оформлены в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации. Диссертация написана на русском языке, изложена на 131 странице, включает 46 таблиц и 55 рисунков. Структура работы включает введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, заключение, список использованных источников (205 источников: 55 русскоязычных, 150 иностранных, 15 собственных публикаций) и 4 приложения.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации, ее основным результатам, положениям, выносимым на защиту, заключению. Автореферат включает резюме на русском, белорусском и английском языках.

Замечания по диссертации

В группе высокого риска применение алгоритма привело к достоверному снижению летальности в периоде токсемии (с 71,4% до 27,3%, p=0,013), однако общая госпитальная летальность не различалась статистически значимо (90,9% против 82,1%, p=0,655), что автор объясняет высокой смертностью в поздних периодах ожоговой болезни, однако, при интерпретации результатов данного раздела целесообразно акцентировать внимание на том, что алгоритм предотвращает именно раннюю (токсемическую) летальность, а не улучшает общий прогноз выживания.

При анализе работы имеются отдельные стилистические и грамматические погрешности. Указанные замечания носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение научную ценность и достоверность основных результатов диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ представленных материалов позволяет сделать вывод о том, что Скакун Павел Вадимович умеет правильно формулировать цели и задачи, корректно и грамотно проводить клинические исследования, анализировать

полученные данные и делать из них выводы. Автор диссертации имеет хорошую подготовку по выполнению научных исследований, его научная квалификация соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

На основании материалов, изложенных выше, можно заключить, что диссертация Скакуна Павла Вадимовича «Персонализация хирургического лечения пациентов с ожоговой болезнью в периоде ожоговой токсемии с учетом риска развития ДВС-синдрома» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований изложены научно обоснованные научно-практические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие комбустиологической службы Республики Беларусь. Работа по своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов представляет самостоятельно выполненную квалификационную работу, так как содержит новые научно-обоснованные результаты, использование которых позволяет обеспечивает решение важной проблемы в комбустиологии – персонализированный подход к планированию объема хирургического вмешательства на основе прогнозирования и профилактики коагулопатии.

Диссертация соответствует требованиям, установленным пунктом 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а именно:

- содержит новые научно обоснованные результаты, имеющие существенное значение для соответствующей отрасли науки;
- положения, выносимые на защиту, являются новыми, достоверными и подтверждаются совокупностью полученных данных;
- результаты опубликованы в достаточном объеме в рецензируемых научных изданиях.

На основании вышеизложенного считаю, что ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – «Хирургия» может быть присуждена Скакуну Павлу Вадимовичу за совокупность новых научно-обоснованных результатов:

- Количественную стратификацию объема интраоперационной кровопотери при хирургическом лечении в периоде ожоговой токсемии и установление закономерности поэтапного увеличения кровопотери как в абсолютных значениях (с 762 мл до 1555 мл), так и в относительных показателях (с 99 мл до 171 мл на 1% ОППТ иссекаемых тканей, $p<0,001$) при переходе от группы низкого риска к группе высокого риска развития ДВС-синдрома у пациентов с ожоговой болезнью в стадию токсемии.
- Создание и математическую верификацию специфичного (AUC = 0,932; 95% ДИ: 0,882–0,981; $p<0,001$)) для ожоговой болезни инструмента

прогнозирования ДВС-синдрома в периоде токсемии, который учитывает мультипликативный эффект независимых предикторов: возраста, общей площади и площади глубоких ожогов, степени тяжести термоингаляционной травмы, частоты сердечных сокращений и уровня Д-димера.

- Разработку и обоснование формулы для расчета допустимой площади первичной тангенциальной некрэктомии, базирующиеся на прогнозируемом объеме кровопотери для каждой группы риска пациентов с ожоговой болезнью (99, 132 и 171 мл на 1% ОППТ), которая позволяет интраоперационно применять количественный алгоритм контроля риска развития фатальной геморрагии.
- Доказательство высокой эффективности применения разработанного алгоритма у пациентов с ожоговой болезнью в стадию токсемии позволяет при низким риске безопасно увеличить радикальность первичного вмешательства, что достоверно сокращает длительность госпитализации на 11 суток (p=0,043) и уменьшает количество этапных операций с 6 до 4 (p=0,008) без увеличения относительной кровопотери на 1 см² иссекаемых тканей, а при высоким риске лимитировать площадь первичной некрэктомии, что приводит к достоверному снижению объема гемотрансфузии и к снижению летальности в периоде ожоговой токсемии с 71,4% до 27,3% (p=0,013).

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор В.А. Косинец

27. октября 2026 г.

Я, Косинец Владимир Александрович, согласен на размещение отзыва о диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

ВЕРНО

Директор Е.А.Короед

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ МЕДАНДРОВИТ РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ, г.МИНСК