

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Михайличенко Максима Игоревича «Местная холодовая травма: клинко-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки от 23.10.2017 № 1027: 3.3.3 - Патологическая физиология).

Актуальность темы выполненной работы

Проблема холодовых повреждений чрезвычайно актуальна и важна в регионах Сибири, крайнего Севера и районах с резко континентальным климатом. Холодовые повреждения в структуре травматических повреждений составляют около 1%, а в Сибири и на Дальнем Востоке достигает 20%. Актуальность поражений низкой температурой обусловлена высокой распространенностью в указанных регионах, сложностью лечения, длительной утратой трудоспособности, неудовлетворительными результатами комплексного лечения, высокой степенью и процентом инвалидизации пострадавших.

Несмотря на некоторые успехи, достигнутые в изучении эпидемиологии и комплексной терапии отморожений, вопросы патогенеза, ранней диагностики уровня поражений и осложнений криоальтерации остаются

открытыми и требуют дальнейшего изучения. Как вероятную причину деструкции тканей выделяют нарушение обменных процессов, сопровождающиеся прогрессирующими расстройствами местного кровообращения. Дальнейшее течение раневого процесса сопровождается развитием инфекционно-воспалительных осложнений, калечащих и травматичных операций и существенной утратой трудоспособности.

Патогенез отморожений представляет собой сложный процесс. Вследствие термического, а именно холодового воздействия, возникают нарушения гемореологии в пораженных сегментах, что является ключевым звеном данного вида травмы.

При отморожениях происходит анатомическое и функциональное поражение эндотелия, что приводит к тромбозам и некрозу пораженных тканей. При этом роль патофизиологических механизмов в гибели тканей от холодовой альтерации и механизмы повреждающего действия изучены не в полном объеме. Недостаточно изучены и взаимосвязи процессов дисфункции эндотелия, гемостаза и регуляции тонуса сосудов при местной холодовой травме. Расширение представлений о патогенезе криоповреждения, в основе которого находятся зависимые от сосудистой стенки микроциркуляторные и гемостатические механизмы, позволят прогнозировать течение травмы и оптимизировать тактику лечения пострадавших.

Исследования изменений периферической иннервации и микроциркуляторного русла при отморожениях конечностей перспективны, что объясняется их большим значением в диагностике и оценке последствий местной холодовой травмы. Однако, работы по данной тематике в современной литературе практически отсутствуют и недостаточно систематизированы.

В настоящее время отсутствуют конкретные сроки и показания к оперативному лечению отморожений. Выжидательная тактика, регламентированная в национальных клинических рекомендациях, с одной стороны обоснована, с другой – создает предпосылки для формирования

осложнений и значительно удлиняет сроки стационарного лечения отморожений. Существенный процент послеоперационных осложнений заставляет задуматься о изменении применяемой тактики лечения пациентов с отморожениями и требует разработки новых способов как ранней диагностики глубины поражения, так и улучшения результатов хирургического лечения холодовой травмы.

Учитывая данные положения, тема диссертационного исследования М.И. Михайличенко, посвященного изучению клинико-патогенетических механизмов и прогнозированию исходов местной холодовой травмы, является актуальной.

Научная новизна и ценность для развития медицинской науки полученных результатов, сформулированных в диссертации положений, выводов и рекомендаций

Автор доказал, что у пациентов с местной холодовой травмой в крови возрастает содержание маркеров периферической нейродеструкции, а именно сывороточного кальпротектина и периферического нейрофиламента.

Впервые выявлено, что у больных с отморожениями изменяются показатели неинвазивной электронейромиографии: амплитуда М-ответа и скорость распространения возбуждения снижались, а резидуальная латентность повышалась. Увеличение массива пораженных холодом тканей у пациентов сопровождается усугублением периферического нейромоделирования. В позднем реактивном периоде холодовой травмы в крови пострадавших увеличивается активность ингибиторов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, причем снижения их уровня не отмечено в более поздние периоды криотравмы. Увеличение объема пораженных холодом тканей у пациентов сопровождается повышением в крови уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. Данные изменения Михайличенко М.И. вполне логично связывает со стойкой дисфункцией

эндотелия, выраженными постгипоксическими поражениями тканей с изменением и истощением активных механизмов регуляции тонуса сосудов.

Автор продемонстрировал, что у пациентов с местной холодовой травмой происходит гиперсекреция молекул межклеточной адгезии, а именно: ICAM-1, ICAM-2, VCAM, E- и P-селектинов, а также большого количества тромбогенных молекул, в частности фактора фон Виллебранда, тромбоксана А2 и ингибитора активатора плазминогена. Данные показатели, также как и уровень ассиметричного диметиларгинина и миелопероксидазы повышаются вне зависимости от проведенного оперативного лечения криотравмы и зависят от объема пораженных холодом тканей. Впервые изучено и приведены данные повышенного уровня периферического нейрофиламента в опытной группе относительно контроля. Диссертант объективно дает оценку данному факту как результату выраженных дистрофических процессов, нарушений нервной проводимости и регрессии микроциркуляции, что приводит к длительному и затяжному течению раневого процесса у большинства пострадавших.

Ключевым блоком в исследовании является прогнозирование исходов и тяжести местной холодовой травмы, характеризующийся высоким уровнем научной новизны. В качестве прогностического критерия осложненного течения постальтерационного периода и упрощения прогнозирования уровня повреждения тканей при местной холодовой травме III–IV степени дистальных сегментов нижних конечностей автором предложен и обоснован способ неинвазивной электронейромиографии. Дана оценка значимости параметров электронейромиографии нижних конечностей (амплитуда М-ответа, резидуальная латентность, скорость распространения возбуждения) в результате построения математической модели, основанной на методах линейной регрессии.

Принципиальное значение имеет разработка автором классификации осложнений местной холодовой травмы, которая имеет важное клинко-патогенетическое и организационно-экономическое значение. Автор установил, что в ранние сроки криповреждения у пострадавших наиболее

часто выявляются нарушения чувствительности пораженной конечности, мышечная слабость, судороги, нарушение координации движений. В поздние сроки наблюдается отторжение трансплантата, нагноение, несостоятельность швов и некроз культи. В послеоперационном периоде возможны трофические нарушения, остеомиелит и гангрена дистального сегмента пораженной конечности, как следствие перенесенного отморожения.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведено одноцентровое проспективное открытое нерандомизированное контролируемое интервенционное исследование. В исследование включены 213 пациентов, находившихся на лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы с 2018 по 2020 год по поводу отморожений III – IV степени дистальных сегментов конечностей, в разные периоды местной холодовой травмы: в позднем реактивном периоде (5 сутки), который соответствует дооперационному периоду; а также в периоде гранулирования и эпителизации (30 сутки), который соответствует послеоперационному периоду. Из числа включенных в исследование пациентов сформировано три группы в зависимости от массива пораженных холодом тканей: 1 группа – поражение на уровне пальцев, 2 группа – поражение на уровне плюсны или пястья, 3 группа – поражение более проксимальных сегментов конечностей, голени или предплечья.

Проведена адекватная статистическая обработка. Выводы основаны на результатах проведенного исследования и следуют из материалов диссертации. Материалы диссертации изложены на 215 страницах компьютерного текста. Список литературы включает 338 источников, из них 62 – на русском и 277 – на иностранных языках. Текст иллюстрирован 36 таблицами и 15 рисунками.

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, анализ

результатов экспериментальных и собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации и список литературы.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

В работе получены новые данные о периферической нейропатии у пострадавших, ремоделировании межучточного матрикса и коллагена, состоянии микроциркуляции, системы гемостаза, лимфоцитарно-тромбоцитарной коагрегации, экспрессии молекул межклеточной адгезии и асимметричного диметиларгинина, десквамации эндотелиоцитов в зависимости от степени, периода холодовой травмы и объема пораженных тканей.

На основе полученных данных предложен способ прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде при местной холодовой травме, позволяющий выделить группу больных, которым требуется коррекция проводимой терапии в послеоперационном периоде (патент РФ № 2712572).

На материалах исследования разработан способ прогнозирования уровня повреждения тканей при местной холодовой травме III – IV степени дистальных сегментов нижних конечностей, что позволяет своевременно определить условную линию демаркации, а также оптимизировать сроки и объем необходимого медикаментозного и хирургического лечения, профилактировать развитие послеоперационных осложнений (патент РФ № 2704785).

На основании результатов исследования Михайличенко М.И. созданы две компьютерные программы для ранней диагностики уровня поражения мягких тканей дистальных сегментов нижних конечностей при местной холодовой травме III – IV степени. Программы носят прикладной характер, обеспечивают возможность ранней диагностики уровня поражения мягких тканей дистальных сегментов нижних конечностей при местной холодовой травме III – IV степени, что позволяет не только в полной мере информировать

пациента, но и оптимизировать тактику их ведения (свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2019666297; свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2019612961).

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование посвящено решению актуальной проблемы патогенеза и последствий местной холодовой травмы.

Указанная область исследования соответствует паспорту специальности 14.03.03 – Патологическая физиология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки от 23.10.2017 № 1027: 3.3.3 - Патологическая физиология), а именно пункту 1: «Исследование особенностей этиологических факторов, обуславливающих их патогенное воздействие на организм, и характера взаимодействия этих факторов с рецепторными системами организма», пункту 2: «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», пункту 3: «Анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов», пункту 5: «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни», пункту 7: «Изучение механизмов развития заболеваний при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов; исследование роли хронобиологической составляющей в динамике патологических процессов и защитно-приспособительных реакций», пункту 9: «Изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при

заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики».

Полнота изложения материалов диссертации в публикации автора

Основные положения диссертации обсуждены на научно-практических форумах регионального и Всероссийского уровня. По результатам исследования автором опубликовано 40 печатных работ, в том числе: 15 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 11 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 10 иных публикаций по результатам исследования; 3 патента; 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ; 10 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями пункта 25 Положения «О порядке присуждения ученых степеней».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Представленная диссертационная работа – научно-исследовательский труд, характеризующийся единством, носит целостный и завершённый характер. Работа написана хорошим литературным языком. Представленный диссертантом иллюстрационный материал отражает результаты проведенного исследования. Результаты данного исследования внедрены в работу и лечение пациентов краевого ожогового центра в г. Чита, проведение практических и теоретических занятий на кафедрах факультетской хирургии, патологической

физиологии, травматологии и ортопедии, анестезиологии и реаниматологии, циклах усовершенствования врачей ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ.

Ключевые выводы диссертационного исследования можно использовать в работе центров термической травмы, ожоговых и хирургических отделений областных, краевых и республиканских больниц, а также клинических баз, занимающихся лечением специализированного контингента пациентов в Российской Федерации. Основные теоретические положения необходимо применять в учебном процессе на кафедрах высших медицинских учебных заведений в обучении врачей-травматологов, хирургов, комбустиологов, анестезиологов-реаниматологов по программам как высшего, так и дополнительного профессионального образования.

Также исследование целесообразно продолжить научным коллективам, приоритетным направлением деятельности которых является изучение вопросов местной холодовой травмы, осложненного послеоперационного периода и хирургической инфекции.

Замечания и вопросы по диссертации

Существенных замечаний, касающихся содержания или оформления диссертационной работы Михайличенко Максима Игоревича, не выявлено. В диссертации допущены стилистические недочеты, опечатки, которые никоим образом не снижают качество работы и общего положительного впечатления об исследовании. Однако, при всестороннем изучении диссертационной работы по проблеме местной холодовой травмы возникли следующие вопросы для обсуждения:

1. Возможна ли интеграция полученных клинических, инструментальных и патофизиологических данных на пациентов с общей холодовой травмой? Если да, то какая клинико-диагностическая ценность возможна у электронейромиографии?

2. Насколько правомочно усиление антикоагулянтной терапии у пациентов с выполнением травматичных операций, в частности ампутаций? Существует ли вероятность геморрагических осложнений у пациентов с прогнозируемым неблагоприятным течением послеоперационного периода с местной холодовой травмой после усиления антикоагулянтной терапии? Наблюдались ли в вашем исследовании подобные случаи?

Данные вопросы носят дискуссионный характер, требуют дальнейших крупных многоцентровых исследований и не снижают значимость представленной научной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Михайличенко Максима Игоревича на тему «Местная холодовая травма: клиничко-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки от 23.10.2017 № 1027: 3.3.3. Патологическая физиология), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение научной проблемы патогенеза местной холодовой травмы, что имеет важное социальное и экономическое значение для развития медицины, а именно хирургии и патологической физиологии. По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов работа соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г.

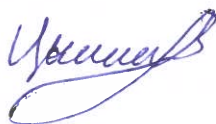
№0094/Р предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология (по номенклатуре, утвержденной приказом Минобрнауки от 23.10.2017 № 1027: 3.3.3 - Патологическая физиология).

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на расширенном заседании кафедры патологической физиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол №14 от 11 мая 2022 г.)

Заведующий кафедрой патологической физиологии

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,

профессор



Цыган Василий Николаевич

Профессор кафедры патологической физиологии

доктор медицинских наук

Гурская Олеся Евгеньевна

Подпись
заверяю



О.Е. Гурской

Вручаю подлинник отзыва
О.Е. Гурской



Адрес ведущей организации: 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации Тел. 8 (812) 292-32-01, E-mail: svmeda-na@mil.ru. Web-сайт <https://www.vmeda.org>