

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, руководителя регионального сосудистого центра Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», доктора медицинских наук, доцента Страмбовской Натальи Николаевны на диссертационную работу Михайличенко Максима Игоревича «Местная холодовая травма: клинико-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Отморожения являются актуальной медицинской проблемой на территории Российской Федерации, имеющей 2/3 регионов с резко континентальным, арктическим и субарктическим климатом, а также большими суточными/месячными перепадами температур. Кроме этого значительное количество пациентов с местной холодовой травмой имеют неблагоприятный преморбидный фон. Значимость отморожений возрастает в связи со сложностью лечения, длительной утратой трудоспособности и высоким уровнем инвалидизации пострадавших.

В настоящее время активно изучаются патофизиологические реакции при этой патологии: нарушения микроциркуляции и дисфункция эндотелия. Авторы приходят к общему мнению относительно ключевой роли циркуляторных нарушений и эндотелиальной дисфункции в патогенезе изучаемой нозологии. Исследования изменений периферической иннервации при холодовой травме конечностей также весьма перспективны, однако работы по данной тематике в современной литературе представлены скудно и недостаточно систематизированы.

Несмотря на некоторые успехи, достигнутые в изучении патогенеза и комплексного лечения отморожений, многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Врачи практического звена нуждаются в прикладных, патогенетически обоснованных алгоритмах лечения пациентов с местной холодовой травмой, так как в настоящее время не существует утвержденной классификации осложнений и последствий отморожений, четких сроков и показаний к оперативному лечению при криотравме.

## **ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Автором проведено одноцентровое проспективное открытое нерандомизированное контролируемое интервенционное исследование, включающее 213 пациентов с отморожениями нижних конечностей. Результаты исследования проведены на сертифицированном оборудовании и современном лабораторном уровне. Сравнительный анализ и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением статистической программы SPSS 25.0. Диссертант участвовал в реализации всех этапов научной работы.

Уровень выполненного исследования позволил в полном объеме обосновать положения, вынесенные на защиту. Однако следует отметить некорректную формулировку фразы в первом положении «...отмечается снижение биоэлектрической активности мышц.....» потому как для получения результатов проводилась стимуляционная электронейромиография, результаты которой характеризуют не только ответ на стимул мышечной ткани, но качество и скорость проведения возбуждения по элементам периферической нервной системы.

Выводы согласованы и объясняют поставленные задачи и подтверждаются результатами исследования.

## **ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**



Впервые установлено, что у пациентов с местной холодовой травмой в крови возрастает содержание маркеров периферической нейродеструкции, а также изменяются показатели стимуляционной электронейромиографии.

Впервые показано, что в крови пострадавших от криотравмы увеличивается активность матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, причем снижения их уровня в более поздние периоды криотравмы не отмечено. Также продемонстрировано, что у пациентов с местной холодовой травмой происходит гиперсекреция молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2, VCAM, E- и P-селектинов), асимметричного диметиларгинина и миелопероксидазы на 5 и 30 сутки с момента криотравмы, которая зависит от объема пораженных холодом тканей.

### **ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Автором впервые в качестве прогностического критерия осложненного течения послеоперационного периода и упрощения прогнозирования уровня повреждения тканей при местной холодовой травме III–IV степени дистальных сегментов нижних конечностей выбран способ стимуляционной электронейромиографии. Впервые дана оценка значимости параметров электронейромиографии нижних конечностей при их отморожениях. 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). 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 планировать сроки и объем необходимого лечения, и, как следствие, профилактировать развитие послеоперационных осложнений (патент РФ № 2704785). Разработана классификация осложнений местной холодовой травмы, которая имеет патогенетическое, методическое и организационно-

экономическое значение. Для отдаленного периода криотравмы предложено понятие «холодовой конечности» и определены патогенетические и клинико-инструментальные критерии ее нейропатической, ишемической и смешанной форм.

## **ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ**

По результатам исследования автором опубликовано 40 печатных работ, в том числе: 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Рукопись изложена на 215 страницах машинописного текста и состоит из введения, 10-ти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, опубликованных по теме диссертации научных работ и списка литературы. Список литературы включает 338 источников, из них 62 – на русском и 277 – на иностранных языках. Текст иллюстрирован 36 таблицами и 15 рисунками.

Достаточно четко указана цель научного исследования: на основе расширения представлений о патогенетических и клинических закономерностях разработать прогностические критерии осложнений и улучшить исходы местной холодовой травмы.

Формулировка первой задачи, на мой взгляд, не совсем корректна. В бóльшей степени концепции работы соответствовало бы «изучить данные стимуляционной ЭНМГ нижних конечностей у пациентов в разные сроки



местной холодовой травмы и при разной степени тяжести криоповреждения». Задача №3 представляется избыточно объемной без четкого указания конкретных маркеров и изучаемых механизмов.

В начале диссертации сформирован хороший и интересный литературный обзор о проблеме местной холодовой травмы. Однако следует отметить, что в нём много «клинического материала» (1.8, 1.9, 1.10), кроме этого подробно рассматриваются вопросы цитокинов (интерлейкинов) и гемостаза при местной холодовой травме, которые в работе не изучаются, а про нейродеструкцию и ЭНМГ тезисов практически нет.

Во второй главе описываются материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись: здоровые люди и пострадавшие с местной холодовой травмой (n=213), а также их центрифугированная кровь. В работе с людьми соблюдались этические принципы, предъявляемые статьей 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964). Исследование одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА № 92 от 29 октября 2018 года. Использованные методы инструментальной и лабораторной диагностики находятся на современном уровне и в полном объеме решают поставленные задачи. Тем не менее, для полноценной оценки результатов отмечается достаточно скупое описание и выделение критериев включения и выключения из исследования: нет указаний на средний возраст, пол, хронические заболевания. В конце концов, для понимания механизма повреждения периферической нервной системы очень важна оценка алкогольного фактора (острое алкогольное отравление, хроническая алкогольная интоксикация), факта общего охлаждения организма в момент получения травмы и нутритивного статуса исследуемых.

В третьей главе описаны результаты стимуляционной электронейромиографии и лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с местной холодовой травмой на фоне, на мой взгляд, излишнего описания самого метода (ЭНМГ). Оценена эффективность этих инструментальных

методик, сделаны выводы о ремоделировании нервной ткани и сбое в системе микроциркуляции у пациентов с криотравмой. Автор сделал вывод о существенной роли нейропатологии в формировании затяжного процесса заживления ран у пострадавших и связал высокий процент инвалидизации с формирующейся патологией микроциркуляции.

В Главах 4 - 10 описаны результаты лабораторных исследований функционирования эндотелия, особенностей межклеточных взаимодействий и цитодегенеративных процессов у пациентов с местной холодовой травмой. Дана оценка динамики матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе отморожений и в формировании неблагоприятного постальтерационного периода. Избыточно детально для работы, представленной на соискание ученой степени по специальности «патологическая физиология» рассматривается клиническая классификация, корреляция найденных концентрации маркеров с клиническими характеристиками, выстраивается прогностическая модель и проводится анализ комплексного лечения.

Заключения и выводы, сделанные автором, соответствуют поставленным задачам. Выводы достоверны и обоснованы, а также логично вытекают из результатов исследования. Однако в заключении обсуждаются некоторые данные, не представленные в работе, например, функция тромбоцитов при местной холодовой травме.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, также построен по классической схеме. Автором осуществлен большой объем исследований для решения поставленных в работе задач.

При изучении данной диссертационной работы возникли некоторые вопросы:

1. Является ли сывороточный кальпротектин маркером нейродеструкции? Какой лабораторный метод изучения «содержания сывороточного кальпротектина» был использован?
2. Учитывая, что в ранних работах о местной холодовой травме поднимался вопрос лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, какие новые аспекты



лимфоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий раскрыты в вашей диссертации?

3. В работе подробно изучены результаты стимуляционной ЭНМГ нижних конечностей, почему сделаны выводы только о нарушении биоэлектрической активности мышц?
4. Скажите, пожалуйста, на каком основании ваш выбор остановился на изучении в работе тех или иных маркеров (нейродеструкции, дисфункции эндотелия, циркуляторных нарушений)? Проводился ли вами поиск взаимосвязи (корреляции) изменений концентраций тех или иных определяемых веществ с последующей характеристикой патофизиологической концепции при местной холодовой травме?
5. Соответствовали ли диагностические и лечебные мероприятия у включенных в исследование пациентов стандартам и положениям клинических или методических рекомендаций Минздрава РФ?
6. Были ли случаи неспецифического инфицирования ран, если да, то как учитывался в результатах работы этот факт?
7. На каком основании из исследования исключали пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей: проводили ультразвуковое обследование или только на основании анамнестических данных?

Выявленные дефекты и вопросы носят исключительно дискуссионный характер, требуют дальнейших исследований и никак не снижают значимость представленной научной работы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Михайличенко Максима Игоревича на тему «Местная холодовая травма: клинико-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические и практические положения, которые можно

расценить как новое решение научной и практической проблемы местной  
холодовой травмы.

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.

Руководитель регионального сосудистого центра  
Государственного автономного учреждения здравоохранения  
«Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» МЗ РБ,  
доктор медицинских наук  
(14.03.03 – Патологическая физиология,  
14.01.11 – Нервные болезни)

доцент

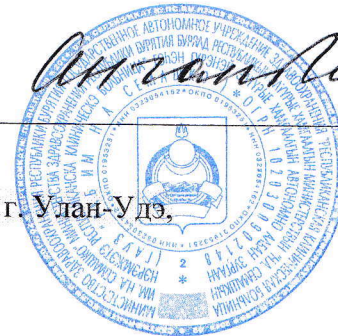
Страмбовская Наталья Николаевна

Подпись д.м.н., доцента Страмбовской Н.Н. заверяю.

« 13 » 05 2022 г.



*Наталья Николаевна Страмбовская*  
*РКБ им. Н.А. Семашко*



670031, Российская Федерация, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ.

ул. Павлова, 12

Тел. +7 (924) 011-33-25

Электронная почта: strambovskaia@yandex.ru.