

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО Читинская
государственная медицинская академия
Минздрава России, д.м.н., доцент



Замышев Д.Н.

« 21 » сентября 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России

на основании решения заседания кафедр патологической физиологии и общей и специализированной хирургии

Диссертация «Местная холодовая травма: клинико-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов» выполнена на базах кафедр патологической физиологии и факультетской хирургии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России Михайличенко Максимом Игоревичем 1983 года рождения, гражданство РФ, окончил ФГБОУ ВО Читинскую государственную медицинскую академию Минздрава России в 2006 году по специальности «лечебное дело».

В 2009 г. в диссертационном совете, созданном на базе ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.16 – Патологическая физиология на тему: «Патогенетическое значения лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, агрегации тромбоцитов, цитокинов в развитии микроциркуляторных нарушений при местной холодовой травме».

С 2008 года работает на должности ассистента кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО Читинская государственная академия Минздрава России по настоящее время.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России Шаповалов Константин Геннадьевич.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Местная холодовая травма: клинико-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов», представленного на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы: диссертант обладает глубокими теоретическими и практическими познаниями в исследуемом вопросе. Владеет методами статистического анализа. В выполнении работы продемонстрировал большую трудоспособность и тщательность, самостоятельно разработал исследование, определил цель и задачи работы, выбрал оптимальные методы их решения, провел научный поиск, обработал и проанализировал полученные результаты, сделал обоснованные и корректные выводы. Исследование Михайличенко М.И. представляет законченную научную квалифицированную работу.

Актуальность темы диссертационного исследования: значимость отможений обусловлена значительным количеством пострадавших в регионах с холодным климатом, длительностью стационарного лечения, утратой трудоспособности и высоким уровнем инвалидизации пострадавших. Противоречивые подходы к тактике при местной холодовой травме ставят перед специалистами вопросы, которые до сих пор остаются открытыми и требуют дальнейшего уточнения, изучения и обсуждения. В современной литературе практически нет работ, посвященных комплексному освещению патогенеза при отможениях. В настоящее время не существует четких понятий, сроков и показаний к этиопатогенетическому и оперативному лечению отможений. Выжидательная тактика, регламентированная в национальных клинических рекомендациях, с одной стороны обоснована органосберегающей мотивацией, с другой – создает предпосылки для формирования осложнений и значительно удлиняет сроки стационарного лечения. Весомый процент осложнений заставляет усомниться в целесообразности применяемой тактики и требует разработки новых способов как ранней диагностики глубины поражения, так и комплексного лечения холодовой травмы. Существующие в настоящее время классификационные критерии отможений основаны на этиологии, сроках и глубине холодового повреждения, но не содержат признаков, определяющих наличие и характер ранних и поздних осложнений местной холодовой травмы, а также особенностей клинического течения и оперативного лечения последствий. Уточнение и углубление классификационных критериев местной холодовой травмы будут

способствовать своевременной коррекции лечения, а также позволят уточнить экономическую составляющую терапии. Патогенез отморожений сложен и многообразен. Вследствие холодового воздействия происходят нарушения гемореологии в пораженных сегментах, формируется стойкая эндотелиальная дисфункция с изменением периферической иннервации в очаге альтерации и перифокально, что приводит к тромбозам и некрозу пораженных тканей конечностей. Дальнейшее течение раневого процесса сопровождается необходимостью калечащих и травматичных операций, сопровождающихся осложненным послеоперационным периодом и существенной утратой трудоспособности. Таким образом, перспективным и актуальным является поиск новых максимально простых и эффективных патогенетически обоснованных способов ранней диагностики глубины поражения и исходов местной холодовой травмы, которые, оптимизируют подходы к комплексному лечению местной холодовой травмы и улучшат ее исходы.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации: диссертационное исследование является самостоятельным трудом соискателя. Автором лично проведен информационный поиск, обзор отечественной и зарубежной литературы, собран, систематизирован и проанализирован материал исследования. Диссертация написана и оформлена лично автором.

Степень достоверности результатов проведенных исследований: основные научные положения, цели и задачи, выводы, а также практические рекомендации научного труда обоснованы применением современных методов оценки дисфункции эндотелия, нарушения нервной проводимости и дисбаланса микроциркуляции у пациентов с криповреждением, статистической обработкой полученных результатов с применением большого количества компьютерных программ и приложений. Вышеперечисленные сведения позволили диссертанту сформулировать объективные выводы, определенные высокой точностью полученных данных, а также указать на высокую научную и практическую значимость исследования. Полученные результаты сопоставимы с немногочисленными результатами работы отечественных и зарубежных исследователей. Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов (Чита, 2020); Всероссийской научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов (Чита, 2019); Всероссийской научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов (Чита, 2021); на заседании Общества

хирургов Забайкальского края (Чита, 2019); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2008); на Межобластной научно-практической конференции травматологов и ортопедов Дальнего Востока, Восточной Сибири, Якутии (Благовещенск, 2005); на I съезде комбустиологов России (Москва, 2005); первом Дальневосточном ангиологическом форуме с международным участием (Хабаровск, 2008); на Всероссийской научно-практической конференции «Современные представления об иммунокоррекции» (Пенза, 2008); на II съезде физиологов СНГ (Кишинев, 2008); на заседании Читинского отделения физиологического общества имени И.П. Павлова (Чита, 2009).

Научная новизна результатов проведенных исследований: Впервые установлено, что у пациентов с местной холодовой травмой в крови возрастает содержание маркеров периферической нейродеструкции (сывороточный кальпротектин и периферический нейрофиламент). Максимальная их концентрация зафиксирована на 5 сутки с момента криотравмы. 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. Впервые выявлено, что 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. Впервые продемонстрировано, что у пациентов с местной холодовой травмой происходит гиперсекреция молекул межклеточной адгезии (sP-Sel, sE-sel, CD40L, ICAM-1, VCAM-1), асимметричного диметиларгинина и миелопероксидазы на 5 и 30 сутки с момента криотравмы и зависит от объема пораженных холодом тканей. Впервые выявлена обратная связь между содержанием асимметричного диметиларгинина и масштабом альтерированных холодом мягких тканей. Впервые получены сведения об усилении адгезивной способности лимфоцитов к тромбоцитам в позднем реактивном периоде и периоде гранулирования и эпителизации. Увеличение числа ЛТА и степени ЛТА пропорционально массиву поврежденных тканей. Приоритетным в исследовании

является прогнозирование послеоперационных исходов и тяжести местной холодовой травмы. 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 неинвазивной электронейромиографии. Впервые дана оценка значимости параметров электронейромиографии нижних конечностей (амплитуда М-ответа, резидуальная латентность, скорость распространения возбуждения) на основе построения математической модели, основанной на методах линейной регрессии. Разработана классификация осложнений местной холодовой травмы, которая имеет патогенетическое, методическое и организационно-экономическое значение. 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.

Практическая значимость проведенных исследований: в работе получены новые данные о периферической нейропатии у пострадавших, ремоделировании межклеточного 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. Полученные сведения позволяют расширить представления о патогенезе холодовой альтерации, а также скорректировать комплексные подходы к терапии пострадавших. 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 планировать сроки и объем необходимого лечения, и как следствие, профилактировать развитие послеоперационных осложнений (**патент РФ**

№ 2704785). На основании результатов исследования созданы две 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**).

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в том, что в них поставлена и решена научная проблема дисфункции эндотелия и микроциркуляторных нарушений у пациентов с криповреждением. Научные работы соискателя развивают и дополняют теоретическо-прикладное и клинически важное положения по проблеме отморожений.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику: Результаты данного исследования применяются в комплексной терапии пострадавших в краевом ожоговом центре г. Читы, а также при проведении практических и теоретических занятий на кафедрах патологической физиологии, травматологии и ортопедии, анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия МЗ РФ, научно-практических конференций и циклов усовершенствования врачей всех специальностей.

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам): Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ от 15 января 2019 года, протокол №5, регистрационная карта РК 040(10) АААА – А – 17 – 117030310232 – 5. Научное исследование рассмотрено и одобрено решением этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ № 92 от 29 октября 2018 года.

Научная специальность, которой соответствует диссертация: 14.03.03 – Патологическая физиология (3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), согласно приказа № 118 от 24 февраля 2021 г.), 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 работах, опубликованных соискателем: Диссертационные исследования полностью описаны и опубликованы в научных публикациях автора.

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 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, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России¹:

¹ С 1 июля 2021 года будут действовать требования, изложенные в п.20 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

1. Михайличенко, М.И. Классификация осложнений местной холодовой травмы / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2021. - №2. – С. 37–41. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-37-41. [Scopus].
2. Михайличенко, М.И. Динамика нейромышечной активности у пациентов с местной холодовой травмой / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. - 2019. - №5. – С. 47–51. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-47-51. [Scopus].
3. Михайличенко, М.И. Прогнозирование осложнений у пациентов с местной холодовой травмой / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. - №2. – С. 92-97.
4. Михайличенко, М.И. Периферическая нейродеструкция у пациентов с местной холодовой травмой / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.] // Новости хирургии. – 2020. - №4. – С. 536-542. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.4.536. [Scopus].
5. Михайличенко, М.И. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия в формировании гипертонаса периферической сосудистой стенки при местной холодовой травме / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. - №4. – С. – 54-61. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.54-61.
6. Михайличенко, М.И. Комплексная оценка периферической иннервации и изменений колебаний микрокровотока при местной холодовой травме / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. - №2. – С. 78-84. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.78-84
7. Михайличенко, М.И. Особенности нарушений микроциркуляции и межклеточных взаимодействий при местной холодовой травме / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2020. №2. – С. 11-17. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-11-17.
8. Михайличенко, М.И. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. - №2. – С. 4-11. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11. (Обзорная статья).
9. Михайличенко, М.И. Динамика уровня миелопероксидазы и сывороточного кальпротектина при местной холодовой травме / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров // Acta biomedica scientifica. – 2020. - №3. – С. 24-28. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.3. [Scopus].
10. Михайличенко, М.И. Динамика матриксных металлопротеиназ при местной холодовой травме / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2019. - №5. – С. 79-83. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.5.13. [Scopus].
11. Михайличенко, М.И. Влияние кальпротектина на активность межклеточных взаимодействий при местной холодовой травме / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. - №2. – С. 74-79. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-74-79. [Scopus].

в иных изданиях:

- 1) Михайличенко, М.И. Состояние систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных в разных периодах местной холодовой травмы

конечностей / О.С. Груздева, К.Г. Шаповалов, М.И. Михайличенко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2020. - №4. - С. 5-10. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-4-5-10.

2) Михайличенко, М.И.. Роль лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, цитокинов и эндотелиальной дисфункции в патогенезе повреждения холодом / К.Г. Шаповалов, М.И. Михайличенко, Ю.А. Витковский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. - №1. – С. 39-40.

3) Михайличенко, М.И. Лимфоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия у больных с холодовой травмой / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник. – 2006. - №2. - С. 19-21.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии», Чита, 2019,
- 2) «Неотложная хирургия в онкологии», Чита, 2019.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Михайличенко М.И. «Местная холодовая травма: клиничко-патогенетические механизмы и прогнозирование исходов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедр патологической физиологии и общей и специализированной хирургии ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России.

Присутствовало на заседании 22 чел.

Результаты голосования: «за» – 22 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 26.02.2021 г.

Председательствующие на заседании

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии



Е.В. Намоконов

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии



Н.Н. Цыбиков

Подписи проф. Намоконова Е.В., проф. Цыбикова Н.Н. «заверяю».



Начальник отдела кадров
Коржова Т.А.

