

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора директора Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Момот Андрея Павловича 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

Криповреждения весьма актуальны и важны в регионах с резко континентальным климатом. Актуальность поражений холодом встречается довольно часто, при этом отмечается длительная утрата трудоспособности, неудовлетворительные результаты лечения и, как следствие, высокий процент инвалидизации пострадавших. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении эпидемиологии и комплексной терапии отморожений, вопросы патогенеза, ранней диагностики уровня поражений и осложнений криоальтерации остаются открытыми и требуют дальнейшего анализа. Как вероятную причину деструкции тканей выделяют рассогласованность обменных процессов в связи с прогрессирующими расстройствами локального кровообращения при криотравме. Дальнейшее течение раневого процесса сопровождается развитием инфекционно-воспалительных осложнений, неизбежностью калечащих и травматичных операций, а также серьезной утратой трудоспособности. Патогенез отморожений - сложный и мультифакторный процесс. В его основе находятся нарушения реологии крови в пораженных сегментах. Вместе с тем мало изучены процессы дисфункции эндотелия, гемостаза и регуляции тонуса сосудов при данной патологии. Расширение представлений о

патогенезе криповреждения могут способствовать прогнозированию течения травмы и оптимизации как консервативной, так и хирургической тактики лечения пациентов, уменьшению числа тяжелых осложнений. Учитывая изложенное, диссертационное исследование является актуальным, решает существенные проблемы, связанные с оказанием специализированной медицинской помощи при обморожениях и имеет несомненную научную ценность для современной патофизиологии.

ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

В основу работы положены результаты одноцентрового проспективного открытого нерандомизированного контролируемого интервенционного исследования, включающее 213 пациентов, которые были разделены на три группы в зависимости от объема пораженных тканей нижних конечностей. Исследования проводились на 5-е и 30-е сутки с возникновения криотравмы. Результаты исследования получены на сертифицированном оборудовании и современном лабораторном уровне. Сравнительный анализ и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением статистической программы SPSS 25.0. Математическая обработка полученных данных предусматривала использование стандартных параметрических и непараметрических критериев. Автор диссертационного исследования принимал непосредственное участие на всех этапах проведенной научной работы. Считаю, что объем выполненного исследования позволил в полной мере обосновать как положения, вынесенные на защиту, так и полноту сделанных выводов. Последние закономерно вытекают из поставленных задач и обоснованы полученными результатами. Таким образом, вышеуказанное позволяет говорить о достоверности представленных в диссертации результатов.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые установлено, что у больных с отморожениями изменяются показатели неинвазивной электронейромиографии: амплитуда М-ответа и скорость распространения возбуждения снижались, а резидуальная латентность повышалась. Отмечено, что в крови пострадавших увеличивается активность ингибиторов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. 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. Впервые изучены и приведены данные, касающиеся повышения уровня периферического нейрофиламента в опытной группе относительно контрольных наблюдений. Диссертант объективно дает оценку данному факту как результату выраженных дистрофических процессов, нарушений нервной проводимости и регрессии микроциркуляции, что является закономерной предпосылкой к длительному или затяжному течению раневого процесса у большинства пострадавших при обморожениях.

Ключевым блоком проведенного исследования является прогнозирование исходов и тяжести местной холодовой травмы, характеризующийся высоким уровнем научной новизны, а также разработанная классификация осложнений местной холодовой травмы, имеющая важное организационно-экономическое значение.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

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

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

Диссертант на основании выполненной работы создал две компьютерные программы для ранней диагностики уровня поражения мягких тканей дистальных сегментов нижних конечностей при местной холодовой травме III – IV степени. Программы нацелены в практику, обеспечивают возможность ранней диагностики уровня поражения мягких тканей дистальных сегментов нижних конечностей при местной холодовой травме III – IV степени, что позволяет оптимизировать тактику их ведения (свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2019666297; свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2019612961).

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

По результатам исследования автором опубликовано 40 печатных работ, в том числе: 15 в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 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

Диссертационное исследование изложено на 215 страницах машинописного текста и состоит из введения, 10-ти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка

литературы. Последний включает в себя 338 источников, из них 62 – на русском и 277 – на иностранных языках. Текст иллюстрирован 36 таблицами и 15 рисунками.

Название всех глав, как и построение всей диссертации, четко отражает их содержание. Понятно сформулирована заявленная цель научного исследования - на основе расширения представлений о патогенетических и клинических закономерностях разработать прогностические критерии осложнений и улучшить исходы местной холодовой травмы.

В Первой главе дана оценка современного состояния вопроса по проблемам холодового повреждения, его особенностям и последствиям. Представлен анализ и других проведенных исследований по теме диссертации, обоснована необходимость их применения. Обзор литературы написан простым литературным языком, в полной мере обосновывает необходимость поставленных задач.

Во Второй главе описаны материалы и методы исследования. В частности, объектом исследования являлись: здоровые люди и пострадавшие с местной холодовой травмой ($n=213$), а также их кровь. В работе в полной мере 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. Используемые диагностические подходы (как инструментальные, так и лабораторные) современны и соответствуют решению поставленных задач.

В Третьей главе оценены результаты неинвазивной электронейромиографии и лазерной доплеровской флоуметрии при обморожении. Это первый блок собственных исследований в диссертации, который был основан на инструментальной диагностике особенностей микроциркуляции и нейродинамики в зоне травмы. В данной главе оценена эффективность вышеуказанных методик, сделаны выводы о закономерно происходящем ремоделировании нервной ткани и нарушениях в системе микроциркуляции у обследованных пациентов. В данной

главе получены данные о существенной роли нейропатологии и нарушений микроциркуляции в формировании затяжного процесса заживления ран у пострадавших и связи с ней высокой вероятности инвалидизации.

Главы с 4 по 10 посвящены лабораторной диагностике проявлений дисфункции эндотелия, особенностей межклеточных взаимодействий и цитодегенеративных процессов у пострадавших. В них представлена комплексная оценка участия матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе криотравмы, а также в формировании неблагоприятного постальтерационного периода. Подтверждено наличие нейродиструкции у пациентов с криотравмой, что в комплексе с показателями неинвазивной электронейромиографии представило наглядную патологическую картину формирования при рассматриваемой патологии периферических нейродеструктивных изменений.

Таким образом, автором осуществлен большой объем исследований для решения поставленных в работе задач. Выводы и практические рекомендации отражают вопросы, поставленные в задачах исследования. Автореферат в полном объеме отражает основные научные достижения, выводы и практические рекомендации, указанные в диссертации. Диссертация написана согласно требований ГОСТа к рукописям и содержит все необходимые составляющие. В целом работа четко построена, формирует очень хорошее общее впечатление и выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ ПО ДИССЕРТАЦИИ

В диссертации встречаются незначительные стилистические дефекты, опечатки и пр. Вместе с тем при знакомстве с работой возникли два вопроса по ее содержанию:

1. В исследовании подробно рассматривается участие в механизмах развития, оценки тяжести и прогнозировании осложнений холодовой травмы широкого спектра биохимических маркеров, включая маркеры нейродеструкции, эндотелиопатии, молекул клеточной адгезии и ряда других. Чем объяснить невостребованность для решения поставленных задач

маркеров, отражающих функционирование системы гемостаза и фибринолиза (например, фактора Виллебранда, антитромбина, D-димера, t-РА, РАІ 1), учитывая их значимость в развитии данной патологии?

2. В сформированной, по результатам работы, группе риска развития послеоперационных осложнений для их минимизации в дополнение к стандартной рекомендованной терапии успешно применялся реамберин. С чем был связан выбор этого препарата? И не рассматривалось ли применение фибринолитиков, которые, судя по данным литературы, имеют высокую эффективность в этом отношении?

Несомненно, данные вопросы носят дискуссионный характер, требуют дальнейших многоцентровых исследований и никаким образом не снижают значимость представленной научной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пересмотр и расширение представлений о патогенезе отморожений и последствий криотравмы, предложенных соискателем, непременно решает крупную научную проблему и улучшает результаты комплексного лечения пострадавших.

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 на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, которые можно квалифицировать как новое решение научной и практической проблемы криотравмы.

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

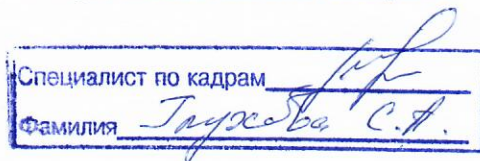
учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Директор Алтайского филиала
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр
гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(14.00.29 – Гематология и трансфузиология),
профессор



Момот Андрей Павлович

Подпись профессора Момот А.П. заверяю.



« 11 » мая 2022 г.

656000, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, ул.
Ляпидевского 1.
Тел. +7 (903) 947-60-67
Электронная почта: xyzan@yandex.ru