

В диссертационный совет ДСУ 208.001.32
при федеральном государственном
автономном образовательном учреждении
высшего образования «Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет) 119991,
г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Борщевской Веры
Николаевны на тему: «Совершенствование диагностики венозных
тромбоэмболических осложнений механической травмы в экспертной
практике», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.3.5. Судебная медицина (медицинские
науки)

1. Актуальность избранной автором темы

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) по-прежнему представляют собой актуальную проблему современной медицины. С данной патологией сталкиваются врачи практически всех клинических специальностей. В индустриальных странах ТЭЛА встречается в 1-2 случаях на 1000 человек населения. Примерно тот же показатель заболеваемости характерен для тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК). Летальность при ТЭЛА во многом зависит от диаметра эмболизированной ветви легочной артерии, тяжести клинических симптомов и объема доступной медицинской помощи. В среднем, число летальных случаев, связанных с ТЭЛА, составляет в пределах 0,5% от общей летальности в популяции. Внутривенная летальность при средней госпитализации 9 дней составляет от 8 до 12%, тогда как общая летальность, связанная с ТЭЛА, оценивается в диапазоне 2-3%. Судебно-медицинские эксперты также сталкиваются со случаями ТГВНК, ВТЭО, ТЭЛА. Причем ТГВНК может быть как травматического, так и нетравматического происхождения в судебно-медицинском отношении. Сами факторы предрасположенности к повышенному тромбообразованию можно подразделить на модифицируемые и немодифицируемые, приобретенные и наследственные. Классические представления о тромбообразовании были сформированы еще в XIX веке Р.Вирховым, включающую триаду патологического состояния свертывающей системы крови, сосудистой стенки и стаза крови. Тем не менее, уже в XX веке были накоплены сведения и о наследственных факторах предрасположенности к повышенному тромбообразованию. В настоящее время известны десятки мутаций и полиморфизмов в генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию. Совокупность

полученных знаний на сегодняшний день позволяет однозначно утверждать, что и ТГВНК, последовавшие ВТЭО представляют собой многофакторный патологический процесс. Многофакторность тромбообразования вносит существенные сложности в экспертную оценку тех случаев, когда рассматривают череду сменяющих между собой патологических процессов — причинение механических повреждений (в первую очередь речь идет о травме опорно-двигательного аппарата), в отсроченные временные промежутки выполнения оперативного вмешательства и последовавшего смертельного осложнения в виде ТЭЛА. Ключевой вопрос, который требует своего разрешения в такой ситуации — между чем имеется прямая причинная связь? - между травмой и ТЭЛА или оперативным вмешательством и ТЭЛА? Или разграничить эти патологические состояния не представляется возможным? Иными словами — требуются четкие критерии, в том числе и морфологические, и генетические. Тем не менее, на сегодняшний день нет объяснения наличия или отсутствия связи между размерами сосудов микроциркуляторного русла в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов при наличии механических повреждений.

Исходя из того, что при даче судебно-медицинских заключений о наличии или отсутствии прямой причинной связи между механической травмой и возникшим ВТЭО, или выполненным оперативным вмешательством и ВТЭО должны быть использованы только доказательные диагностические критерии, в этом плане тема диссертационного исследования является актуальной. Ее решение своевременное и имеет важное теоретическое и практическое значение для судебной медицины. Необходима правильная оценка условий формирования тромба, а в последующем и эмбола при расследовании уголовных и гражданских дел в отношении смерти граждан, получивших травму опорно-двигательного аппарата и в последующем находившихся на лечении по поводу повреждений.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором четко сформулирована цель исследования, которая направлена на совершенствование судебно-медицинской диагностики механической травмы в случаях венозных тромбоэмболических осложнений в посттравматическом периоде. Решение поставленной цели значимо для судебно-медицинской экспертизы.

Для достижения поставленной цели определены задачи исследования, которые были успешно реализованы. Противоречий, логических ошибок между заявленной целью и обозначенными задачами исследования нет. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений, поскольку подтверждены и четко обоснованы в ходе детального анализа результатов исследования. При выполнении диссертации использованы современные методы исследования. В частности, автором использованы современные молекулярно-генетические методы исследования для установления носительства однонуклеотидных полиморфизмов (ОМП) в

генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию. Полученные результаты в отношении носительства ОНП сопоставлены с результатами морфологического, и самое главное морфометрического исследования сосудов микроциркуляторного русла в зоне непосредственного механического воздействия. Достоверность полученных результатов обоснована применением современных методов статистической обработки, соответствует современным требованиям к анализу результатов диссертационного исследования.

3. Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование Борщевской В.Н. является оригинальным не только для отечественной, но и для зарубежной судебной медицины; базируется на большом объеме исследований. Работа содержит научную новизну, имеет высокую теоретическую и практическую значимость. Впервые на достаточном по объему материале дана морфофункциональная характеристика сосудисто-капиллярному руслу в зоне механического травмирования в зависимости от носительства однонуклеотидных полиморфизмов в генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию. В ходе проведенного исследования получены новые сведения о роли наследственных и приобретённых факторов тромбофилии в возникновении ВТЭО при переломах костей нижних конечностей. Доказана связь генетических детерминант тромбофилии и изменений сосудистого русла в зоне перелома и хирургического вмешательства, создающая условия для тромбообразования. Предложены новые дополнительные критерии в шкалу стратификации риска ВТЭО у потерпевших с механической травмой скелета. Впервые представлен алгоритм диагностического поиска в случаях механической травмы, осложненной развитием венозных тромбоэмболических осложнений в рамках проведения судебно-медицинской экспертизы.

4. Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация оформлена в одном томе на 115 страницах текста компьютерного набора и включает введение, 4 главы, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка иллюстративного материала и списка использованной литературы, содержащий 214 источника, из которых 139 зарубежных публикаций. Текст диссертации иллюстрирован 13 таблицами и 13 рисунками. Во введении обосновывается актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, научно-практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту, апробация материалов исследования, внедрение результатов в практику судебно-медицинских экспертных учреждений и учебный процесс высших учебных учреждений.

В первой главе проанализированы и обобщены данные отечественных и зарубежных литературных источников. Анализ научной литературы

позволил утверждать, что проблема ТЭЛА пока не решена и еще многое предстоит узнать. Не исключено, что комплексное использование современных технологий с оценкой морфологии и индивидуальными особенностями носительства генов, ответственных за работу системы гемостаза, позволит сформировать полные, всесторонние и научно обоснованные выводы о причине, течении патологического тромботического процесса в установлении причинной связи между механической травмой, выполненным хирургическим вмешательством и исходом заболевания.

Во второй главе представлены материал и методы исследования, предусматривающие последовательное выполнение всех этапов работы. По архивным данным Бюро СМЭ СК за 2017–2021 годы. Из 50512 судебно-медицинских экспертных документов (актов судебно-медицинского исследования трупа и заключений эксперта) согласно критериям отбора было изучено 54 случая. Методы исследования включали в себя комплексный подход: анализ объективных данных медицинской (клинико-лабораторные и инструментальные сведения) и судебно-медицинской (заключение эксперта и акт судебно-медицинского исследования трупа) документации; секционное исследование; гистологическое и морфометрическое исследования (определение толщины стенки артериол, венул и капилляров в выделенных зонах и их диаметр). Генетический анализ биологических образцов (образцов крови в виде сухого пятна на марле) с определением носительства ондонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в 13 генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию ответственных за синтез белков свертывающей, противосвертывающей систем крови, за работу сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, за регуляцию тонуса сосудистой стенки и фолатного цикла. Полученные результаты морфологического исследования автором сопоставлены с особенностями носительства ОНП умерших граждан.

В третьей главе дана эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристики летальным случаям ТЭЛА по данным танатологического отдела Бюро СМЭ СК за 2017 – 2021 годы.

В четвёртой главе представлены результаты анализа полученных данных. Среди лиц, умерших от ВТЭО были выявлены изменения в сосудах микроциркуляторного русла в зоне травмирования с различными морфометрическими показателями в зависимости от носительства в генах, регулирующих тонус сосудов и работу фолатного цикла. Морфофункциональные изменения сосудисто-капиллярного русла в области повреждения при ВТЭО включают ремоделирование диаметра и толщины стенки артериол, венул, капилляров и связаны с носительством однонуклеотидных полиморфизмов в генах *MTHFR*, *NOS3*. На основании выявленных закономерностей морфофункциональных изменений сосудисто-капиллярного русла при ВТЭО в виде ремоделирования диаметра и толщины стенки артериол и венул, а также генетических предпосылок (носительство однонуклеотидных полиморфизмов в генах *MTHFR*, *NOS3*, *PAI-1*) разработаны судебно-медицинские критерии и поисково-диагностический алгоритм,

направленные на совершенствование судебно-медицинской методики оценки тромбоэмболических осложнений механической травмы нижних конечностей. Полученные результаты исследования наглядно подтверждаются иллюстративным материалом.

Выводы диссертации вытекают из результатов проведенного исследования, логичны, аргументированы, имеют важную теоретическую и практическую значимость. В них излагаются результаты полученных исследований. Наиболее выраженные отличия в диаметре и толщине стенки артериол и венул установлены у носителей с «мутантными» аллелями в генах и *NOS3*. Предложены дополнительные судебно-медицинские критерии диагностики венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы. Реализация предложенных критериев судебно-медицинской диагностики венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы возможна при соблюдении поисково-диагностического алгоритма с учетом морфометрических показателей сосудистого русла в зоне механического воздействия по сравнению с интактной зоной и носительства полиморфных аллелей в генах-кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию.

Результаты исследований иллюстрированы таблицами, фотоснимками, что наглядно подтверждает их достоверность. В практических рекомендациях предложено проведение танатологического анализа с выяснением локализация тромбоза, давности его образования, а также проведение дополнительного генетического исследования на предмет носительства мутантных аллелей в генах кандидатах наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК, 7 статей в издании, индексируемых в международной базе Scopus, которые достаточно полно отражают суть работы и сделанные на ее основе выводы. Результаты исследования используются в повседневной работе учреждений Бюро судебно-медицинской экспертизы и в учебном процессе кафедр судебной медицины университетов. Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату не имеется.

5. Заключение

Диссертация Борщевской Веры Николаевны на тему: «Совершенствование диагностики венозных тромбоэмболических осложнений механической травмы в экспертной практике», выполненная под руководством кандидата медицинских наук, доцента А. В. Копылова и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых следует

квалифицировать как решение актуальной задачи по совершенствованию судебно-медицинской диагностики ВТЭО механической травмы в экспертной практике, имеющей теоретическое и практическое значение для судебной медицины.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа соответствует требованиям п.16 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 Сеченовского университета от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.5. Судебная медицина (медицинские науки).

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, доцент, врач – судебно-медицинский эксперт, заведующий отделением повышения квалификации и профессиональной адаптации ГБУЗ города Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы» (14.00.24 – судебная медицина (3.3.5 - судебная медицина))

/ Ю. Е. Морозов

12 марта 2024 года

Адрес: 115516, г. Москва, Тарный проезд, д. 3 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы"

Подпись, ученую степень, ученое звание Ю. Е. Морозова заверяю:

Начальник отдела кадров ГБУЗ города Москвы "Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы"

/ Т. Н. Колесникова

12 марта 2024 года

