

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Гуляева Андрея Андреевича на диссертационную работу Козловой Марии Николаевны «Комплексное лечение больных с обширными ожогами с применением инновационных методов иммунокоррекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.2.7. Иммунология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Марии Николаевны Козловой посвящена одной из наиболее сложных проблем современной хирургии и комбустиологии — лечению больных с обширными глубокими ожогами. Несмотря на значительный прогресс в развитии хирургических методов — от ранней некрэктомии до современных технологий аутодермопластики — летальность при глубоких ожогах площадью более 30% поверхности тела остается высокой. Основная угроза для жизни больного при таких тяжелых травмах исходит не столько от самого ожога, сколько от развития последующей генерализации инфекции на фоне вторичного иммунодефицита. В этой связи поиск надёжных критериев раннего прогнозирования сепсиса и разработка персонализированных лечебных алгоритмов у обожженных являются клинически и научно значимыми направлениями в хирургии, комбустиологии и клинической иммунологии.

Важно подчеркнуть, что инновационные аспекты иммунокоррекции в комплексном лечении тяжелообожженных, представленные в диссертационном исследовании, связаны не только с иммунологическими, но и с фундаментальными хирургическими вопросами, поскольку без адекватной хирургической санации некротических очагов и своевременного закрытия ран —

развитие гнойно-септических осложнений, вплоть до тяжёлого сепсиса, является закономерным исходом, и любая иммунотерапия превращается в симптоматическое воздействие, лишённое стратегической перспективы.

Исследование Козловой М.Н. как раз и направленно на тесный симбиоз хирургии и иммунологии в рамках комплексного лечения и профилактики наиболее грозных септических осложнений, что позволяет добиться успешных клинических результатов и даёт реальную возможность спасти жизнь пациентам с обширными ожогами. Это подтверждает актуальность темы исследования и обоснованность её разработки именно в рамках двух специальностей.

Степень обоснованности и достоверности основных положений диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обладают высокой степенью обоснованности. Это достигнуто благодаря четкому методологическому дизайну исследования, который включает последовательные этапы анализа результатов комплексного лечения и клинико-иммунологического мониторинга 275 пациентов с обширными глубокими ожогами, проходивших лечение в ожоговом центре ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ в период с 2009 по 2021 год. Общее число выполненных анализов превысило 33 тыс., что статистически обеспечивает высокую значимость и достоверность полученных результатов. Статистическая обработка проведена с применением лицензионных программ методами вариационной статистики и непараметрических критериев, а также авторских методик расчёта степени иммунной недостаточности, что гарантирует воспроизводимость результатов.

Логическая структура диссертации полностью отвечает поставленной цели и задачам. Семь выводов соответствуют семи задачам, каждый вывод опирается на конкретные цифровые данные, полученные в соответствующих главах. Практические рекомендации конкретны и подкреплены актами внедрения и действующими клиническими рекомендациями «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей» (актуализация 2024 г.).

Научная новизна исследования и результатов диссертации

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнения и заключается в нескольких принципиальных позициях.

Впервые на основе проведенного комплексного анализа иммунного статуса создана диагностическая панель биомаркеров, представляющая собой иммунную формулу прогноза и ранней диагностики сепсиса у тяжелообожжённых. Формула включает семь чётких показателей (лимфоциты $<9,3\%$, NK-клетки $<5,0\%$, HLA-DR+ моноциты $<50\%$, IgG $<6,0$ г/л, палочкоядерные нейтрофилы $>21\%$, ЛИИ >4 ЕД, CD64+ гранулоциты 90–100%) и обладает специфичностью 95%. Самое важное — эта панель позволяет прогнозировать развитие сепсиса за 1–7 суток до его клинической манифестации, что даёт клиницистам возможность для превентивного усиления комплексного лечения, своевременной хирургической санации некротических очагов и подключения иммунотерапии.

Другим новаторским направлением в работе стало изучение субпопуляций гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у ожоговых больных. Впервые продемонстрировано, что динамика ГСК в периферической крови отражает регенераторный потенциал организма и может служить одним из объективных критериев для определения оптимальных сроков проведения аутодермопластики и оценки её эффективности, что подтверждается двумя авторскими патентами на изобретение «Способ иммунологической оценки регенераторного потенциала у больных с ожогами» и «Способ оценки системного регенераторного потенциала у больных с ожогами».

В контролируемом исследовании доказана высокая клинко-иммунологическая эффективность отечественного препарата «Габриглобин-IgG» у больных с обширными ожогами: профилактика сепсиса оказалась успешна у 72% больных (против 37% в контроле), а лечение уже развившегося сепсиса — у 79% (против 32%). Эти данные впервые систематизированы в виде персонализированного алгоритма

иммунокоррекции отечественными иммуноглобулинами для внутривенного введения, что является несомненным вкладом в науку и клиническую практику.

Особо значимым, с точки зрения практического врача хирурга, является доказанный соискателем клинический факт: у 78,2% пациентов оптимальная активная хирургическая тактика позволила достичь положительного результата у тяжелообожженных без применения иммунотерапии. В остальных же случаях автор четко определяет позиции, на каких этапах лечения и по каким критериям иммунокоррекция становится необходимой, что отражает реальную потребность в персонализированном ведении тяжелообожжённых.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Разработанные автором в ходе исследования положения и изобретения являются значимыми для науки и практики. Полученные и обоснованные результаты диссертации позволяют расширить представления о иммунопатологических механизмах, возникающих при обширных глубоких ожогах и гнойно-септических осложнениях и диктуют необходимость более широкого внедрения персонализированных алгоритмов лечения пациентов, в том числе основанных на объективной оценке иммунного статуса.

Разработка количественных критериев прогноза сепсиса, изучение регенераторного потенциала (в частности, гемопоэтических стволовых клеток), оптимизация хирургической тактики и обоснование применения иммунозаместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами в комплексном лечении больных с обширными ожогами являются приоритетными направлениями развития комбустиологии, хирургии и клинической иммунологии. Социальная значимость работы возрастает в свете необходимости готовности к оказанию высокотехнологичной помощи пострадавшим при техногенных катастрофах, массовых поражениях и военных конфликтах.

Разработанные в настоящем исследовании научно-практические подходы могут эффективно использоваться в практике хирургов, комбустиологов, реаниматологов и иммунологов, а также в образовательном процессе медицинских вузов, в ходе подготовки клинических ординаторов и аспирантов, практикующих врачей в рамках системы непрерывного последипломного образования.

Оценка содержания диссертации, оформления и её завершенности в целом

Диссертационная работа Козловой М.Н. построена по классическому принципу, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, пять глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Объем 214 страниц печатного текста и оформление работы соответствуют предъявляемым требованиям. Список литературы включает 226 источников (47 отечественных и 179 зарубежных авторов). Работа хорошо иллюстрирована (78 рисунков, 20 таблиц), что отражает ее глубину и делает очень удобной для восприятия сложного материала.

Во введении четко обоснована актуальность, сформулированы цель и семь задач исследования, представлена научная новизна и практическая значимость работы. Положения, выносимые на защиту, отражают суть работы.

Глава 1. «Обзор литературы» демонстрирует тщательный и всесторонний анализ литературных данных по проблеме. Детально разобраны патогенетические механизмы ожоговой травмы, обоснована стратегия панельного подхода ранней диагностики сепсиса и выделено новое направление — роль и оценка гемопоэтических стволовых клеток в воспалении и регенерации тканей. Подробно рассмотрены критерии оценки состояния тяжелообожженных пациентов на этапах хирургического лечения и современные принципы иммунокоррекции препаратами

иммуноглобулинов. Обзор написан хорошим научным языком и логично подводит к формулировке цели собственного исследования.

Глава 2. «Материал, методы исследования и лечения» содержит детальное описание масштабного дизайна одноцентрового ретроспективного исследования, включающего 2 этапа. Первый этап, за период 2009-2014 гг (135 пациентов, 18225 исследований), посвящен отбору информативных маркеров риска гнойно-септических осложнений на основе изучения расширенного иммунного статуса в зависимости от тяжести ожоговой травмы и стадии ожоговой болезни, а также разработке иммунной количественной формулы ранней диагностики сепсиса с последующим изучением эффективности иммунозаместительной терапии препаратом «Габриглобин-IgG» для профилактики и лечения септических осложнений ожоговой болезни. На втором этапе работы (2015-2021 гг, 140 пациентов, 14220 исследований) в контексте оценки эффективности хирургического лечения тяжелообожженных и разработки персонализированного алгоритма сроков выполнения аутодермопластики и иммунокоррекции были дополнительно проанализированы малоизученные иммунные маркеры в динамике, включая гемопоэтические стволовые клетки, дана оценка их клинической значимости. Представлены критерии включения/исключения пациентов, убедительно показано, что все пациенты имели обширные глубокие ожоги $> 30\%$ поверхности тела с сомнительным или неблагоприятным прогнозом. Дана информация об использованных методах местного консервативного и хирургического лечения больных, охарактеризованы современные иммунологические лабораторные методы исследования. Подробно описаны клинико-лабораторные критерии диагностики сепсиса у обожженных, дозировки и режимы введения «Габриглобина-IgG», методы статистической обработки результатов. Методическая глава даёт полное представление о воспроизводимости результатов исследования.

Изложение собственных результатов и их анализ представлены в пяти последующих главах диссертационной работы.

Глава 3 посвящена комплексному анализу иммунного статуса у пострадавших с различной степенью тяжести термического поражения на всех этапах патологического процесса – от начальных проявлений шока до развернутой картины септикотоксемии. Особую ценность представляют данные, полученные у пациентов после массовой трагедии («Хромая лошадь»), которые позволили оценить иммунологические изменения в период ожогового шока, сравнив их с показателями при бытовой травме. Показана двойственность иммунных сдвигов гиперактивация на фоне глубокого дефицита (особенно при массовом поражении) иммунного статуса. Полученные данные отличаются высокой статистической значимостью и раскрывают ранее недостаточно изученные закономерности иммунного ответа при ожоговой травме. Результаты исследования логично подводят к совершенствованию лечебно-диагностических алгоритмов, включая оптимизацию сроков и объемов хирургических вмешательств, направленных на своевременную элиминацию некротизированных тканей и последующее восстановление целостности кожных покровов.

Глава 4 посвящена созданию количественной иммунной формулы экспресс-диагностики сепсиса у больных с ожогами. На основе сравнительного анализа групп больных с сепсисом и без него автор включает в диагностическую панель 7 наиболее информативных иммунных маркеров, методами статистической обработки определяет их пороговые значения. Показана высокая специфичность (до 95%) и возможность раннего прогнозирования развития септических осложнений. Представлены данные о сроках прогнозирования до постановки клинического диагноза сепсиса: в 33,3 % случаях - за 1-2 суток, у 41,7% больных за 3-4 суток, у 16,7% за 5-7 суток, что имеет колоссальное значение для тактики ведения пациента.

Особо надо отметить важную составляющую пятой главы диссертации, поскольку в ней представлен сравнительный анализ результатов

хирургического лечения больных с обширными ожогами на основе изучения расширенного иммунного статуса в различные сроки после травмы. Автор связывает нарушения иммунной системы с наличием обширных некротизированных тканей и инвазивной раневой инфекцией и убедительно доказывает тщательной статистической обработкой данных, что активная хирургическая тактика является ключевым иммунокорригирующим фактором. Изучение субпопуляций гемопоэтических стволовых клеток у пациентов до и после аутодермопластики — это абсолютно инновационный подход. Хирургу всегда важно понимать, когда рана готова к закрытию и диссертант предлагает запатентованный способ расчета конкретных пороговых значений жизнеспособных субпопуляций ГСК и объективной оценки условий для благоприятного проведения аутодермопластики. Показано, что восстановление уровня ГСК до показателей здоровых доноров к 20-м суткам комплексного лечения свидетельствует о запуске репаративных процессов. Это позволяет оптимизировать сроки повторных операций и снизить количество осложнений.

В шестой главе представлены клинико-иммунологические и практические результаты применения отечественного иммуноглобулина человека нормального «Габриглобин-IgG» у 50 больных с обширными ожогами и септическими осложнениями. Разработаны четкие клинические критерии эффективности иммунозаместительной терапии (динамика температуры, лейкоцитоза, прокальцитонина, тромбоцитов и др.) и наглядно продемонстрирован иммунокорригирующий эффект препарата (особенно при лечении сепсиса) с достоверным восстановлением уровня иммуноглобулина IgG и снижением маркеров иммунной гиперактивации (П/Я гранулоциты, CD70+, CD25+ и др.). Автором убедительно показано, что иммунозаместительная терапия — это не вспомогательный, а полноценный компонент комплексного лечения тяжелообожженных. Суммарная эффективность профилактики и лечения сепсиса на уровне 72–79% — это те цифры, ради которых ведется многодневная, а зачастую и многомесячная

борьба за жизнь тяжелообожженных пациентов. Отрадно, что полученные результаты легли в основу включения препаратов иммуноглобулинов в клинические рекомендации по оказанию специализированной помощи больным с ожогами.

В седьмой главе у 20 тяжелообожженных пациентов апробирован весь инновационный иммунодиагностический подход, представленный в работе, с дополнительным изучением перспективных иммунных маркеров, что позволило автору разработать и внедрить персонализированный алгоритм иммунокоррекции в комплексном лечении больных с обширными ожогами.

Подробное представление и детальное обсуждение клинических примеров в 3-й и 7-й главах, позволило наглядно продемонстрировать динамику иммунологических показателей в процессе комплексного лечения, на основе которых выбран оптимальный алгоритм хирургической тактики и иммунокоррекции у конкретных пациентов с успешным результатом лечения.

Главы «Заключение», «Выводы» и «Практические рекомендации» логично завершают работу, обобщая полученные результаты, подчеркивая новизну и завершенность проведенного исследования.

Несомненным достоинством диссертационной работы является тщательная обработка полученных результатов, их глубокое осмысливание, что указывает на высокую квалификацию автора. Особо следует отметить личное участие соискателя во всех этапах работы, что повышает достоверность полученных результатов и их воспроизводимость.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

В печати по теме диссертации опубликовано 25 научных статей, 16 из которых в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки РФ, включая 2 публикации в журналах, входящих в Scopus и 9 статей в зарубежных изданиях, 30 тезисов докладов. Диссертантом получены два патента на изобретение. В

практическом руководстве «Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний (инновационные технологии)» представлены 2 главы. Репрезентативные публикации соискателя полностью раскрывают весь объем проблематики, соответствуют тематическому содержанию выполненного исследования и подтверждают новаторские решения, полученные автором в ходе проведенной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит все основные положения работы, в том числе научную новизну, практическую значимость, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, сведения о апробации и внедрении результатов работы, личный вклад автора, общее содержание работы, выводы, практические рекомендации, список публикаций по теме диссертации. Автореферат соответствует требованиям, предъявляемым к авторефератам диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет. Отдельные недостатки оформительского характера, выявленные в ходе рецензирования, не снижают значимость исследования и не влияют на его итоговую положительную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Козловой Марии Николаевны на тему «Комплексное лечение больных с обширными ожогами с применением инновационных методов иммунокоррекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу. Исследование является актуальным по своей новизне и практической значимости, основано на достаточном количестве клинического материала и соответствует заявленным специальностям. Диссертационная работа имеет

важное теоретическое и практическое значение для решения актуальной проблемы хирургии и иммунологии – улучшение результатов комплексного лечения больных с обширными глубокими ожогами путем разработки и внедрения новых способов ранней иммунодиагностики ожогового сепсиса, оптимизации активной хирургической тактики с применением иммунодиагностических и иммунотерапевтических методов.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.2.7. Иммунология (медицинские науки), а её автор, Козлова Мария Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Официальный оппонент главный научный сотрудник
подразделения Общий персонал 1

Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения
города Москвы «Научно-исследовательский
институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения
города Москвы» (ГБУЗ НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ))

д.м.н., профессор



Гуляев Андрей Андреевич

Адрес: 129090 г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гуляева А.А. заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

к.м.н.



Шахова Ольга Борисовна

«18» сентября 2026 г.