

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора, руководителя отдела термических поражений ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Зиновьева Евгения Владимировича на диссертационную работу Козловой Марии Николаевны на тему: «Комплексное лечение больных с обширными ожогами с применением инновационных методов иммунокоррекции», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.2.7. Иммунология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Термическая травма продолжает оставаться одной из основных причин травматизма и смертности в мировом масштабе - по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно более 180 тысяч человек погибают от ожогов. Несмотря на прогресс медицинских технологий, сепсис и гнойно-септические осложнения остаются главной причиной летальных исходов у тяжелообожженных, достигая, по данным различных авторов, до 50–85%. Несмотря на усилия по разработке стратегий ранней диагностики и внедрение международных согласительных положений (т.н. Сепсис-3), показатели выживаемости тяжелообожженных за последнее десятилетие существенно не изменяются. При этом большинство крупных клинических исследований по сепсису исключают ожоговых пациентов ввиду специфичности патогенеза: нарушение кожного барьера создает постоянный риск инвазии патогенов до момента полного заживления ран, а развивающаяся гиперметаболическая реакция и иммуносупрессия формируют порочный круг, усугубляющий восприимчивость к инфекции.

В этих условиях разработка методов ранней иммунодиагностики становится приоритетным направлением, поскольку открывает возможности для оптимизации сроков хирургического восстановления кожных покровов — ключевого условия профилактики инфекционных осложнений. Отсутствие валидированных диагностических тестов септического течения ожоговой болезни, необходимость оценки не только иммунодефицита, но и регенераторного потенциала организма, а также противоречивые данные об эффективности иммунозаместительной терапии создают значительный научный пробел. Особый интерес представляет изучение гемопоэтических стволовых клеток как маркеров репаративных возможностей — направление, практически не исследованное при ожоговой травме.

В этой связи разработка персонализированного алгоритма иммунодиагностики и иммунокоррекции с применением современных препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения приобретает ключевое значение для оптимизации методик хирургического лечения и улучшения его результатов у пациентов с обширными ожогами, что и определяет актуальность настоящего диссертационного исследования. Оно является и весьма социально-значимым, как с научной точки зрения изучения

механизмов генерации иммунного ответа организма и регенераторного потенциала ожоговых ран при различной тяжести ожоговой травмы, гнойно-септических осложнениях ожоговой болезни, так и с точки зрения готовности своевременного оказания специализированной помощи пострадавшим от ожогов при их массовом возникновении в очагах техногенных и природных катастроф, пожарах, террористических актах и военных действиях.

Актуальность диссертационного исследования Козловой М.Н., выполненного на стыке двух специальностей – хирургии и аллергология-иммунология, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Исследование проведено на высоком методологическом уровне. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации строго обоснованы результатами проведенного исследования. Работа базируется на анализе достаточного клинического материала (275 пациентов с обширными ожогами и более 33 975 иммунологических исследований). Дизайн диссертационной работы составлен логично и грамотно с четким разделением на поисковый и экспериментальный этапы работы, детально описаны критерии включения и исключения. При проведении исследований использовано сертифицированное современное оборудование. Использование современных методов лабораторной диагностики в сочетании с корректными методами статистической обработки результатов подтверждает достоверность полученных данных. Логика построения исследования полностью соответствует поставленной цели и задачам. Выводы и рекомендации вытекают из поставленной цели и задач.

Достоверность полученных результатов, научная новизна

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечивается репрезентативностью выборки, продолжительным периодом наблюдения и строгими критериями включения пациентов. Важно отметить, что все пациенты имели обширные глубокие ожоги, и прогноз для их жизни в большинстве случаев расценивался как сомнительный или неблагоприятный, что делает полученные положительные результаты особенно убедительными. Достоверность научных результатов подтверждается актами проверки первичного материала, личным участием автора в выполнении и разработке исследований, получении и анализе исходных данных, включая соисполнительство по четырем темам научно-исследовательских разработок Государственного задания по хирургии-комбустиологии, результаты которых представлены в диссертационной работе.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждена положительным решением о выдаче двух патентов на изобретения. Результаты работы отмечены Премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку и реализацию инновационных технологий в диагностике и комплексном лечении хирургических иммуноассоциированных заболеваний.

В диссертационной работе Козловой М.Н. получены результаты исследования иммунного статуса у пациентов с обширными ожогами в зависимости от тяжести ожоговой травмы, стадии ожоговой болезни и наличия гнойно-септических осложнений ожоговой болезни для определения тактики комплексного лечения. Впервые разработана иммунная формула ранней диагностики ожогового сепсиса на основе тщательно проведенного статистического анализа с отбором из более 45 показателей иммунного статуса и расчетом конкретных числовых значений панели информативных иммунных маркеров. Новая область научных исследований – оценка тканевой регенерации на основе анализа гемопоэтических стволовых клеток практически не изучена в литературе при ожогах, что делает это направление в диссертационной работе Козловой М.Н. новаторским с точки зрения лучшего понимания потенциального влияния ГСК на заживление ожоговых ран и разработки иммунодиагностики регенераторного потенциала для определения оптимальных сроков проведения аутодермопластики.

Проведенное контролируемое исследование позволило оценить клиническую и иммунологическую эффективность включения препарата «Габриглобин-IgG» в схему комплексного лечения больных с обширными ожоговыми поражениями. На основании полученных данных был разработан и внедрен персонализированный подход к иммунокоррекции, базирующийся на применении отечественных препаратов иммуноглобулинов при профилактике и лечении септических осложнений у данного контингента больных. Клиническая апробация предложенного алгоритма продемонстрировала его высокую эффективность, главным образом в своевременном проведении хирургического лечения по хирургическому восстановлению кожного покрова. Статистический анализ исходов лечения выявил достоверное снижение случаев развития гнойно-септических осложнений в 1,6 раза. Совокупность полученных данных свидетельствует о значительном улучшении результатов комплексного лечения тяжелообожженных при использовании разработанной стратегии иммунокоррекции.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в углублении современных представлений об иммунопатогенезе ожоговой болезни. Автором детально охарактеризованы разнонаправленные изменения иммунной системы — от гиперактивации до глубокого дефицита эффекторных функций иммунной системы, — что вносит вклад в понимание механизмов развития инфекционных осложнений. Впервые изучена роль гемопоэтических стволовых клеток в процессах регенерации тканей у тяжелообожженных, что открывает перспективы для дальнейших исследований в области клеточных технологий и регенеративной медицины.

Практическая значимость работы является исключительно высокой. Разработанная иммунная формула прогноза сепсиса уже нашла применение в клинической практике: она включена в актуализированные в 2024 году клинические рекомендации «Ожоги термические и химические. Ожоги

солнечные. Ожоги дыхательных путей» в раздел «Диагностика». Это свидетельствует о признании профессиональным сообществом ценности предложенного инструмента для раннего выявления угрожающих жизни осложнений. Предложенные автором эффективные и безопасные дозы препаратов иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения (0,2–0,4 г/кг) также вошли в раздел «Иммунотерапия» клинических рекомендаций.

Внедрение разработанного персонализированного алгоритма иммунокоррекции в сочетании с активной хирургической тактикой позволило в 78,2% случаев предотвратить развитие септических осложнений у пациентов с обширными ожогами без применения иммуностропных препаратов, а при их использовании — значительно повысить эффективность лечения. Это напрямую способствует снижению летальности, сокращению сроков подготовки больных к аутодермопластике и улучшению функциональных результатов лечения, что имеет важнейшее социально-экономическое значение.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Козловой М.Н. представляет собой рукопись в объеме 214 страниц текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 226 источников, из которых 47 отечественных и 179 зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 78 рисунками и 20 таблицами, которые наглядно представляют объемный цифровой материал и облегчают его восприятие.

Структура работы является логичной, полностью соответствует поставленной цели и задачам исследования, а последовательность изложения материала отражает все этапы проведенной научной работы — от анализа литературы и описания методологии до представления собственных результатов и их обобщения.

Во введении автором кратко, но емко изложена актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту. Введение содержит информацию о соответствии диссертации паспорту научной специальности, личном вкладе автора в работу, внедрении результатов, а также данные об апробации работы.

Первая глава представлена литературным обзором, который характеризуется высоким научно-методическим уровнем и свидетельствует о глубоком понимании автором современного состояния проблемы лечения пациентов с термической травмой. В нем исчерпывающе представлены результаты одних из первых отечественных исследований, проведенных на базе ведущих российских ожоговых центрах, посвященных изучению иммунологических реакций у пациентов с термической травмой, а также вопросам диагностики и иммунокоррекции осложнений ожоговой болезни.

Особого внимания с позиции практикующего хирурга-комбустиолога заслуживает детальный анализ иммунопатогенеза ожоговой болезни, в котором автор убедительно демонстрирует ключевую роль дисбаланса между гипервоспалением и иммуносупрессией. Данный дисбаланс имеет прямое клиническое значение, поскольку не только замедляет репаративные процессы в ране, но и создает условия для генерализации инфекции, что напрямую влияет на сроки и результаты хирургического лечения больных с ожогами.

Анализируя литературу по стратегии ранней диагностики сепсиса, автор убедительно показывает, что использование одиночных показателей недостаточно информативно, и именно совокупность панели маркеров может стать надежным диагностическим инструментом. Это положение становится теоретическим обоснованием для дальнейшей разработки автором собственной диагностической панели.

Наибольший интерес вызывает выделение нового направления — оценка тканевой регенерации на основе анализа гемопоэтических стволовых клеток, которое, как справедливо отмечает автор, практически не изучено при ожогах. Полученные в этом направлении данные могут иметь важное значение для внедрения клеточных технологий в клиническую практику комплексного лечения пострадавших от ожогов.

Обзор написан хорошим литературным языком, логично подводит к необходимости проведения данного диссертационного исследования и не оставляет сомнений в его актуальности.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, содержит исчерпывающую характеристику клинического материала и методологических подходов. Исследование проводилось на базе ожогового центра НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, в ретроспективном исследовании обобщены результаты более 33 975 клинико-иммунологических исследований и комплексного лечения 275 пациентов с обширными глубокими ожогами за период 2009–2021 годов. Важно отметить, что все включенные в исследование пациенты имели обширные глубокие ожоги, и прогноз для их жизни в большинстве случаев был сомнительным или неблагоприятным, что подчеркивает тяжесть контингента и значимость полученных результатов. Сложный дизайн работы включает последовательные этапы, а объем выборки является достаточным для решения поставленных задач. В главе подробно описаны современные лабораторные методы иммунодиагностики, включая общие клинические и биохимические анализы. Автором представлены четкие критерии диагностики сепсиса у обожженных, учитывающие как клинические признаки (тяжесть состояния, температурная реакция, признаки полиорганной недостаточности, состояние ожоговых ран), так и лабораторные показатели. Подробно охарактеризован отечественный препарат для иммунозаместительной терапии «Габриглобин-IgG» (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения), описаны способы его введения и дозировки. Важно отметить, что автор лично участвовал в выполнении всех исследований, получении и анализе первичных данных. Использование нескольких статистических программ и широкого спектра

методов вариационной статистики, включая непараметрические критерии (χ^2 , t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни), а также оригинального метода расчета степени иммунной недостаточности и стимуляции, обеспечивает высокую надежность и воспроизводимость полученных результатов. Формирование контрольной группы из 30 здоровых доноров для определения референсных значений иммунного статуса является методически правильным решением, повышающим достоверность полученных результатов.

В следующих пяти главах диссертационной работы представлены собственные результаты исследования.

В главе 3 автор убедительно демонстрирует, что тяжесть иммунных нарушений у пациентов с обширными ожогами, особенно при массовом поражении, напрямую коррелирует с тяжестью травмы и периодом ожоговой болезни, причем ключевым патогенетическим фактором, поддерживающим иммуносупрессию и гипертвороспаление, является наличие обширных некротических тканей. Сохранение ожоговых ран с инвазивной инфекцией ведет к персистирующей эндогенной интоксикации и срыву адаптационных механизмов, что проявляется сочетанием гиперактивации и глубокого дефицита иммунной системы. Из этого следует принципиальный вывод автора: раннее и радикальное удаление нежизнеспособных тканей (некрэктомия) является не только этапом подготовки ожоговых ран к аутодермопластике, а важнейшим иммунокорригирующим вмешательством, устраняющим источник патологической стимуляции.

Разработанная **в главе 4** количественная иммунная формула: лимфоциты $<9,3\%$, NK-клетки $<5,0\%$, HLA-DR+ моноциты $<50\%$, IgG $<6,0$ г/л, палочкоядерные нейтрофилы $>21\%$, ЛИИ >4 ЕД, CD64+ $90-100\%$ позволяет с 95% специфичностью прогнозировать сепсис за 1–6 суток до клинической манифестации. Для хирурга это означает возможность своевременной коррекции тактики лечения: при выявлении прогностически неблагоприятных маркеров показана интенсификация хирургической санации очагов и перенос аутодермопластики на более поздний срок до стабилизации иммунного статуса, что принципиально снижает риск генерализации инфекции и несостоятельности аутоотрансплантатов.

Глава 5 представляет клинко-иммунологические результаты активной хирургической тактики у 100 пациентов, включавшей этапные некрэктомии с использованием раневых покрытий и последующую аутодермопластику гранулирующих ран. В результате к 40,8 суткам после ожоговой травмы в исследуемой группе пациентов удалось выполнить от одной до трех операций по аутодермопластике, восстанавливая кожные покровы при каждой операции на площади до $10,6\%$ поверхности тела. Полное приживание трансплантатов с восстановлением кожного покрова сопровождалось достоверным снижением воспалительной реакции и нормализацией уровня IgG, что позволило у $78,2\%$ больных избежать сепсиса без иммунотропной терапии. Принципиально новым является мониторинг содержания гемопоэтических стволовых клеток: показано, что восстановление пула ГСК к 20-м суткам комплексного лечения

коррелирует с активацией регенераторных процессов и служит одним из объективных критериев готовности гранулирующих ран к аутодермопластике.

В главе 6 в контролируемом исследовании доказана эффективность включения отечественного иммуноглобулина «Габриглобин-IgG» в комплексное лечение пациентов с септическими осложнениями. На фоне проводимых хирургических вмешательств применение препарата в дозе 2,5 г/сут в течение 5–10 дней позволило достичь положительного клинического эффекта у 72% пациентов при профилактике сепсиса и у 79% — при его лечении, что более чем вдвое превышает результаты традиционной терапии без иммунокоррекции. Улучшение показателей гемодинамики, белкового обмена и нивелирование иммунодефицита создавали благоприятные условия для последующих хирургических операций по восстановлению кожного покрова.

Глава 7 обобщает полученные данные в персонализированный алгоритм, где иммунологический мониторинг (включая расширенное фенотипирование иммунных клеток и оценку субпопуляций ГСК) определяет выбор хирургической тактики: при позитивной динамике маркеров возможно раннее выполнение аутодермопластики, при нарастании иммунной дисфункции показана интенсификация некрэктомий и иммунозаместительная терапия. Такой подход дает возможность не только своевременно выявлять угрозу развития осложнений, но и осуществлять их патогенетически обоснованную коррекцию методами комплексного лечения, включая хирургические вмешательства и иммунозаместительную терапию. Представленный в главе клинический случай логично завершает диссертационное исследование и демонстрируют практическую реализуемость разработанных подходов.

В заключении кратко изложены основные положения диссертационной работы, которые критически осмыслены автором в контексте данных современной научной литературы, что подчеркивает завершенность и новизну проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертации базируются на полученных результатах исследования, соответствуют поставленной цели и задачам и являются полностью обоснованными.

Соответствие содержания автореферата положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и полностью отражает содержание диссертации, основные ее положения и выводы.

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертации автором опубликовано 25 научных работ из них 16 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», включая 2 статьи в изданиях индексируемых в международной базе Scopus, а также 9 статей в зарубежной печати. В соавторстве изданы 2 главы в практическом руководстве, а также 30 иных публикаций в сборниках

материалов международных и отечественных научных конференций. Автором получены положительные решения о выдаче двух патентов на изобретения.

Сведения о внедрении полученных результатов в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в исследовательской работе внедрены в клиническую работу ожогового центра ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, а также в педагогический процесс образовательного отдела данного центра. Разработанная иммунная формула для экспресс-диагностики сепсиса у взрослых пациентов с ожогами вошла в обновленную версию клинических рекомендаций «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей» (2024 г.) в разделе «Диагностика». Кроме того, предложенные эффективные дозировки препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения включены в раздел «Иммунотерапия» указанных рекомендаций.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению к представленной диссертационной работе нет. Отдельные орфографические ошибки по тексту 1, 4, 6-7 глав единичны и не нарушают восприятие работы. Дополнительно лишь отмечу, что первое положение, выносимое на защиту, представляется общеизвестным, могло бы быть более конкретизировано с учетом полученных глубоких результатов исследований.

В порядке дискуссии хотелось бы выяснить в ходе публичной защиты мнение автора по ряду возникших вопросов:

1. На 44 стр. Вы указываете, что “аутодермопластика обычно выполнялась отсрочено через 5-14 суток после некрэктомии”. Почему в Ваших клинических наблюдениях приоритет не отдавался одномоментной кожной пластике после первичной (ранней) некрэктомии?

2. Изменялась ли в анализируемых группах обожженных частота развития ожогового сепсиса с учетом площади (объема) первичной хирургической некрэктомии? Если да, то каким величинам она соответствовала?

3. В случае планируемой обширной аутодермопластики гранулирующих ран, наличия у пациента отчетливых клинических признаков готовности ран к кожной пластике, достаточного уровня гемоглобина и общего белка плазмы, но выявления низкого регенераторного потенциала по предложенной Вами методике, учитывающей параметры гемопоэтических стволовых клеток, какое решение о объеме выполнения операции целесообразно принять?

4. В лечебных учреждениях какого уровня, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю "хирургия (комбустиология)", возможно внедрение предложенных Вами подходов к иммунодиагностике у тяжелообожженных?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Козловой Марии Николаевны «Комплексное лечение больных с обширными ожогами с применением инновационных

методов иммунокоррекции», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для медицинской науки и практического здравоохранения – улучшение результатов комплексного лечения больных с обширными ожогами путем применения активной хирургической тактики и обоснованного выполнения аутодермопластики, базирующихся на внедрении современных методов ранней иммунодиагностики и персонализированной иммунокоррекции гнойно-септических осложнений ожоговой болезни.

Диссертация по своей актуальности и научной новизне, объему выполненных исследований, их теоретической и практической значимости, а также достоверности полученных результатов, обоснованности выводов соответствует требованиям п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, Козлова Мария Николаевна, заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям – 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.2.7. Иммунология (медицинские науки).

Официальный оппонент

руководитель отдела термических поражений

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

доктор медицинских наук, профессор

 Зиновьев Евгений Владимирович

«15» сентября 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зиновьева Е.В. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

доктор медицинских наук, профессор



В.Г. Вербицкий

«15» сентября 2026 г.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д.3, лит А

Тел: +7 (812)774-86-75, e-mail: info@emergency.spb.ru

Контактные данные оппонента:

Тел. моб. +7 960-283-63-92, e-mail: evz@list.ru