

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Корымасова Евгения Анатольевича на диссертацию Потапова Вячеслава Александровича на тему «Комплексное применение вакуум-терапии и бактериофагов в лечении глубокой стеральной инфекции», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 - Хирургия (медицинские науки).

Актуальность темы диссертационного исследования

Любой исследователь, приступая к усовершенствованию способов лечения постстернотомного медиастинита, должен четко себе представлять, что эта проблема уже во многом решена, благодаря крупномасштабной стратегии борьбы с болезнями системы кровообращения в рамках Национального проекта. Дело в том, что, несмотря на сохраняющийся невысокий процент стеральной инфекции (1%-4%), рост числа открытых реваскуляризаций миокарда посредством операции аорто-коронарного шунтирования неизбежно сопровождался (и сопровождается поныне) увеличением абсолютного числа пациентов с этим осложнением. Это привело к разработке комплекса мероприятий, направленных на снижение риска этого осложнения, а также внедрению эффективных методов лечения.

В настоящее время непререкаемыми аксиомами стали двухэтапная хирургическая тактика, разработанная школой профессора А.А. Вишневого (мл.), терапия отрицательным давлением при стерномедиастините, внедренная школой академика РАН В.А. Порханова.

Ставшие общепринятыми подходы уменьшили сроки очищения раны и, тем самым, сроки подготовки инфицированных ран к реконструктивно-восстановительному этапу, снизили количество гнойно-септических осложнений, повысили мобильность и качество жизни пациентов. При этом каждая последующая диссертационная работа все больше и больше улучшала результаты лечения. И, казалось бы, проблема первого этапа лечения (купирование гнойно-воспалительного процесса) решена и можно вплотную заниматься разработкой вопроса оптимизации реконструктивно-восстановительных вмешательств.

Однако всеобщее благодушие стало омрачаться все чаще и чаще появляющимися сообщениями о том, что вакуум-терапия не всегда позволяет добиться статистически значимого снижения бактериальной обсемененности по сравнению с традиционно применяющимися методами лечения, увеличивается частота и роль антибиотикорезистентной флоры, порой теряется контроль за раневым процессом в связи с редкими перевязками, да и экономический фактор в данном способе лечения играет не последнюю роль. Как говорится, «очарование сменилось разочарованием».

Все это потребовало новых подходов в ведении пациентов со стеральной инфекцией. Причем для этого порой важно было по-новому взглянуть на обыденные и рутинные вещи.

Именно такой нестандартный подход и содержится в диссертационной работе В.А. Потапова, которая в связи с этим представляется несомненно актуальной, своевременной и современной.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность основных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций подтверждается тщательным анализом результатов клинических исследований. Критерии включения и исключения больных и дизайн исследования соответствуют поставленным цели и задачам. Клинические исследования проведены у 88 пациентов с глубокой стеральной инфекцией. С учетом относительной небольшой частоты этого осложнения данный клинический материал является достаточным для вынесения обоснованных суждений.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественного и зарубежного опыта, посвященного проблеме глубокой стеральной инфекции. Диссертационная работа опирается на широко известные и принятые в научном сообществе взгляды на тактику ведения пациентов с послеоперационным стерномедиастинитом.

Достоверность обосновывается также адекватным дизайном исследования, выделением 3 групп пациентов, а также трех типов тактики (одноэтапной, двухэтапной и трехэтапной). Использование современных инструментальных методов диагностики, современных методов статистической обработки делает полученные выводы достоверными. Все научные положения документированы таблицами и рисунками.

Выводы диссертации четко сформулированы, объективны, вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации подтверждают высокую ценность настоящей научной работы.

Достоверность результатов подтверждается также 5 опубликованными статьями в изданиях, которые входят в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, а также Патентом РФ на изобретение.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На мой взгляд, научная новизна данного исследования заключается в трех принципиальных моментах.

Во-первых, представлен новый подход к пониманию этапности хирургической тактики при глубокой стеральной инфекции. В отличие от традиционного представления о двух периодах лечения (первый – купирование гнойно-воспалительного процесса, второй – реконструктивно-

восстановительные вмешательства по закрытию дефекта грудины) автор выделил этапы в рамках купирования гнойно-воспалительного процесса. И это неслучайно, ибо одномоментность выполнения всего необходимого набора действий нередко сопровождается непереносимостью пациентом операции. Особенно если речь идет о тяжелых полиморбидных пациентах с высокой степенью операционно-анестезиологического риска. Так, ранее снятие всех металлических лигатур у пациентов с небольшим сроком после кардиохирургической операции приводит к потере стабильности грудной клетки и нарушению функции внешнего дыхания.

В этом ключе автором определена возможность и целесообразность использования трехэтапной хирургической тактики, а в перспективе правильнее даже ввести понятие «многоэтапности тактики».

В этой связи научной новизной является и решение задачи повышения эффективности лечения больных с 3-м и 4-м классами операционно-анестезиологического риска, число которых является наибольшим среди данных пациентов (54,5% и 30,7% соответственно).

Во-вторых, автором разработан и успешно внедрен способ преодоления антибиотикорезистентности микробов у пациентов с постстернотомным медиастинитом. Важность этого заключается в том, что частота полирезистентности микрофлоры достигает 57,6%. Это стало возможно за счет локального и перорального применения бактериофагов. Научная новизна подтверждена Патентом Российской Федерации на изобретение. Подобный подход встречается впервые в сообществе специалистов, занимающихся проблемой постстернотомного медиастинита.

В-третьих, усовершенствована стратегия применения самого метода вакуум-терапии у пациентов с глубокой стернальной инфекцией за счет комбинации определенного режима метода отрицательного давления и бактериофагов, что позволило нивелировать отрицательные стороны вакуум-терапии и ускорить подготовку пациентов к выполнению реконструктивного вмешательства.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Практическая значимость диссертации является продолжением ее научной новизны и неразрывно связана с ней.

Важное практическое значение имеет, прежде всего, детальное описание самой хирургической технологии.

Разработанная стратегия лечения глубокой стернальной инфекции способствует повышению эффективности лечения, а именно: снижению бактериальной контаминации раны на 10-е сутки лечения в 5,5 раз по сравнению с общепринятой тактикой и в 1,7 раза по сравнению с монокомпонентным применением вакуум-терапии; ускорению нормализации клеточного и гуморального иммунитета уже на 3-и сутки лечения; снижению госпитальной летальности на 5%; снижению частоты рецидивов глубокой стернальной инфекции в раннем послеоперационном периоде на 29,6%, в

отдаленном периоде – на 19,5% по сравнению с общепринятой методикой и на 10 и 6,6% по сравнению с монокомпонентной вакуум-терапией; сокращению продолжительности фаз течения раневого процесса; повышению в отдаленные сроки эффективности лечения пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском до 70%.

Данные достижения представляются весьма важными еще и потому, что значительную часть составляли пациенты с генерализацией инфекционного процесса и развитием сепсиса.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные выводы и практические рекомендации диссертационной работы целесообразно внедрить в работу хирургических отделений, отделений хирургической инфекции, торакальных хирургических отделений, в ряде случаев – кардиохирургических отделений городских, областных и республиканских больниц, научно-исследовательских институтов, Национальных медицинских исследовательских центров хирургии и сердечно-сосудистой хирургии.

Результаты диссертации можно использовать в образовательном процессе в медицинских вузах при подготовке по программам высшего образования «ординатура» по специальностям «хирургия», «торакальная хирургия» и «сердечно-сосудистая хирургия», а также по программам дополнительного профессионального образования по специальностям «хирургия», «торакальная хирургия» и «сердечно-сосудистая хирургия».

Сформулированные автором теоретические положения могут быть положены в основу других научных исследований, направленных на решение проблемы прогнозирования, предупреждения и лечения глубокой стерильной инфекции после кардиохирургических операций.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертация написана в классическом стиле, ее содержание изложено на 162 листах, состоит из введения, главы «Обзор литературы», 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В список литературы включены 220 источников, из них 68 отечественных и 152 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 39 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности и новизны работы, в нем четко сформулированы цель и задачи исследования. Для достижения поставленной цели автор ставит 5 задач, требующих решения.

В главе 1 («Обзор литературы») автор всесторонне проанализировал терминологию хирургической инфекции постстернотомной раны передней грудной стенки с позиции отечественных и зарубежных исследователей, изучил наиболее обоснованные факторы риска развития подобного осложнения, продемонстрировал практически значимые классификации, осветил проблему антибиотикорезистентности внутригоспитальной флоры и

вторичного иммунодефицита при раневой инфекции, проследил эволюцию развития хирургической тактики и локального лечения послеоперационного стерномедиастинита, показал перспективы применения бактериофагов для усиления антимикробной терапии. Представленный анализ литературы свидетельствует об актуальности избранной темы диссертации, рассматривает опыт многих исследователей, занимавшихся изучением данного вопроса, и позволяет всесторонне оценить масштаб проблемы.

Глава 2 («Материалы и методы исследования») посвящена описанию дизайна, материалов и методов исследования, характеристике трёх групп больных, что является несомненным достоинством работы, позволяя отойти от «шаблонной» дуальности и только ретроспективной оценки стандартных методик лечения в сравнении с группой пациентов, пролеченных с учётом современных возможностей. Группа с «традиционным» одноэтапным и стандартным (с применением мажевых повязок) двухэтапным подходами имела и проспективно лечившихся больных, получавших современную антибактериальную терапию. Всего в диссертационное исследование было включено 88 пациентов с глубокой стеральной инфекцией, которым была проведена хирургическая обработка с последующим одноэтапным или этапным закрытием раны передней грудной стенки после её очищения и подготовки.

В результате дизайн исследования оказался достаточно сложным, поскольку автором, помимо выделения трех групп, были выделены еще три варианта тактики в каждой из групп (одно-, двух- и трехэтапная).

Автор выполнил работу в дизайне сравнительного рандомизированного открытого ретро- и проспективного исследования. При этом обращают на себя внимание несколько фактов. Так, пациентов с сепсисом в 1 группе было 31,3%, во 2 группе – 30,0%, в 3 группе – 55,0%. Самых тяжелых пациентов с IIIa и IIIb типами по R.M. El Oakley и J.E. Wright (1996) в группах было 23%, 50% и 65% соответственно. В 3-й группе больше всего было пациентов с 4-м классом операционно-анестезиологического риска по ASA (50%). Наиболее часто метицилин-резистентный золотистый стафилококк выделялся в 3-й группе пациентов (25%). Таким образом, пациенты 3-й группы оказались наиболее проблемными.

Вопрос №1. Каким образом проводилась Вами рандомизация поступающих пациентов в группы? Что относится к ретроспективному, а что к проспективному этапам работы?

В главе 3 («Лечебная тактика при глубокой стеральной инфекции») раскрываются нюансы периоперационного ведения пациентов, характер антибактериальной терапии в исследуемых группах с выделением особенностей её проведения у больных со стерномедиастинитом в условиях отделения реанимации. Сформулированы и детально разобраны особенности хирургической обработки гнойной раны в зависимости от сроков манифестации осложнения, типы хирургической тактики, включая впервые выделенный «трехэтапный» щадящий подход у больных в тяжёлом состоянии или с высоким операционно-анестезиологическим риском.

Автором подробно описаны и обоснованы способы применения современных вакуумных систем в комплексе с локальным и пероральным введением бактериофагов, акцентировано внимание на описании сроков первого и последующего наложения вакуум-ассистированных повязок, на необходимости экспозиции растворов с бактериофагами перед созданием в них локального отрицательного давления.

Автором подробно описана трехэтапная тактика, основные компоненты которой относятся к купированию гнойного воспаления. Очень важным является факт того, что обоснована возможность и целесообразность снятия металлических лигатур с грудины, если имеется высокий риск ухудшения состояния пациента.

Вопрос №2. Были ли среди Ваших пациентов, особенно с I и Ша типами стерномедиастинита по R.M. El Oakley и J.E. Wright, наблюдения нарушения функции внешнего дыхания после снятия металлических лигатур? Каковы были Ваши действия при этом?

Глава 4 («Результаты иммунологических и микробиологических исследований») посвящена изучению показателей иммунного статуса больных с глубокой стеральной инфекцией в зависимости от сроков и характера проводимого лечения в группе. Значительное внимание автором уделено микробиологической составляющей исследования, в группах проведен анализ качественного состава бактериальных возбудителей, их количественной оценки. Отмечен тот факт, что из 104 штаммов, выделенных у 88 больных со стерномедиастинитом, 59 (56,7%) характеризовались полирезистентностью и были обнаружены в посевах у 43 пациентов. У 7 больных выявлено по одному чрезвычайно резистентному штамму (6,7%), которые были представлены грамотрицательными возбудителями – *P. aeruginosae*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, и грамположительным *St. aureus* (MRSA). Наглядно показана чувствительность ряда часто применяемых антибиотиков, а также «Секстафага», к выявленным возбудителям, динамика очищения ран от инфекции в каждой из групп.

Глава 5 («Результаты лечения больных с глубокой стеральной инфекцией») освещает непосредственные и отдалённые результаты лечения больных с глубокой стеральной инфекцией, отображая распределение видов хирургической тактики в группах, анализ тяжести протекания раневой инфекции, рецидивов, летальности в ближайшем и отдалённом послеоперационном периодах.

Использование предложенной автором комплексной методики в рамках усовершенствованного алгоритма лечения показало более высокую клиническую эффективность при подготовке постстернотомной раны к пластическому закрытию.

Комплексный метод сочетанного применения вакуум-терапии и бактериофагов позволил сократить микробную обсемененность ран уже на 6-е сутки ($p < 0,05$). На фоне проводимого лечения частота отрицательных посевов в третьей группе на 10-е сутки составила 80% и оказалась в 5,5 раз

выше ($p=0,012$), чем в первой группе и в 1,7 раза выше, чем в группе больных с использованием только вакуум-терапии ($p>0,05$).

По данным автора, общая внутригоспитальная летальность у кардиохирургических больных с глубокой стеральной инфекцией после стернотомии составила 9,1%, при этом наименьший показатель (5% в сравнении с 10 и 10,4% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,05$)) оказался в группе с комплексным применением вакуум-терапии и бактериофагов. В 87,5% случаев летальные исходы были связаны с развитием септического шока и полиорганной недостаточности. Автор объясняет это необходимостью максимально раннего начала хирургического лечения при выявлении стерномедиастинита. Тем не менее, еще одной причиной этого может быть неблагоприятный эффект вакуум-терапии на фоне сепсиса, о чем сообщают некоторые исследователи.

Следует обратить внимание на такой интересный факт. Тот факт, который в плане дизайна исследования вызывает дискуссию (принцип формирования групп, когда пациенты 3-й группы оказываются тяжелее), одновременно еще больше подчеркивает преимущество предложенного комплексного лечения. Наилучшие результаты как раз и были получены у пациентов 3-й группы, в которой и был применен предложенный многоэтапный подход и фаготерапия: рецидив глубокой стеральной инфекции отмечен в 10% случаев по сравнению с 39,6% и 20% в 1-й и 2-й группах соответственно.

Если неудовлетворительные результаты пластических операций в ближайшем послеоперационном периоде можно объяснить не до конца купированной инфекцией, то летальность в отдаленные сроки после операции обусловлены не столько рецидивом глубокой стеральной инфекции, а скорее другими проблемами, связанными с полиморбидной отягощенностью этих пациентов и, в частности, с прогрессированием болезней системы кровообращения.

Безусловно, положительным моментом предложенного комплексного подхода и многоэтапной тактики является ускорение готовности пациента к реконструктивной операции.

Вопрос №3. В какой срок, прошедший от начала лечения глубокой стеральной инфекцией, была выполнена реконструктивная операция в каждой группе?

Почему я задаю этот вопрос? Дело в том, что, получив столь блестящие результаты, мы подходим к очень важному и непростому вопросу о взаимосвязи скорости очищения постстернотомной раны переднего средостения, ее тотальной деконтаминации и времени перехода к реконструктивному вмешательству. С учетом ряда факторов именно у больных 3-й группы (наибольшая частота сепсиса, наибольшая частота полирезистентной флоры, наибольшая частота 4-го класса по ASA) достижение этих показателей будет более длительным. А чем более длительно существует остаточная полость и чем дольше мы ее не ликвидируем (или не можем ликвидировать), тем еще больше вероятность

наличия в ней полирезистентной флоры и поддержания экссудации. Ибо «природа не терпит пустоты».

И с этой точки зрения очень важным становится вопрос, который является и философским, и риторическим одновременно, хотя в диссертации на него безусловно не сделан акцент по определенным обстоятельствам: что важнее на реконструктивно-восстановительном этапе лечения – стабильность грудины или ликвидация полости в переднем средостении? Судьбоносной является именно вторая задача, ибо без ее решения невозможно исключить условия рецидивирования инфекции в хотя и очищенной, но замкнутой полости.

В этой связи своеобразный «ренессанс» реостеосинтеза в качестве повторной операции (проволочные лигатуры, никелид-титановые скобы, крепления «ZipFix») заслуживает пристального внимания и дальнейшего изучения с учетом особенностей патоморфологических изменений створок грудины в процессе лечения гнойного воспаления.

Вопрос №4. Исходя из чего, одним и тем же пациентам был сделан и реостеосинтез, и пластика (мышечная, большим сальником, кожным лоскутом)?

По мере купирования гнойно-воспалительного процесса с грудиной не могут не происходить изменения в виде остеопороза, деструкции и фрагментации, так что к моменту бактериальной деконтаминации она оказывается весьма хрупкой и даже фрагментированной, что подтверждается компьютерной томографией. Поэтому основания для реостеосинтеза должны возникать достаточно редко, в основном только в раннем послеоперационном периоде, когда больной находится еще пока в кардиохирургическом отделении, и стерномедиастинит еще пока не развился в общепринятом понимании.

В **заключении** соискатель обобщает результаты диссертационной работы, выделяет ключевые моменты исследования.

С уверенностью можно сказать, что цель исследования достигнута.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов и отвечают поставленным задачам диссертационной работы. Важное значение имеют практические рекомендации, необходимость внедрения которых в клиническую практику не вызывает сомнений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Замечания и вопросы

Диссертация близка мне по мировоззрению. Возникшие вопросы, которые я отразил в соответствующих разделах отзыва, подтверждают мой интерес и глубину раскрытия проблемы. Свои суждения я высказал лишь для

того, чтобы автор и последующие исследователи данной научной школы продолжил свои изыскания в правильном направлении.

Кроме того, у меня возникли замечания, абсолютно не влияющие на общее позитивное впечатление от диссертации:

1. В работе следовало указать, на основании каких критериев был установлен диагноз «сепсис». Судя по упоминанию «синдрома системного воспалительного ответа», автор основывался на концепции «Сепсис-1». Тогда следовало указать, у какого количества пациентов в каждой группе был «тяжелый сепсис», т.е. сепсис с органной недостаточностью.

2. Средний койко-день пребывания в клинике не является объективным критерием эффективности лечения любого заболевания, ибо подвержен влиянию «человеческого фактора».

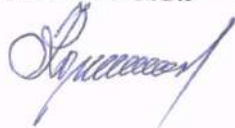
Считаю, что дальнейшие исследования в данном направлении, которые следовало бы отразить в разделе «Перспективы дальнейшей разработки темы», могут идти в двух направлениях. Во-первых, это разработка технологии так называемого «агрессивно-интеллигентного дебридмента» (физического, химического, биологического), который бы позволил, с одной стороны, максимально быстро и надежно, а, с другой стороны, малотравматично и безопасно для оперированного сердца выполнить очищение постстернотомной раны и переднего средостения и подготовить пациента к пластическому этапу. Во-вторых, это поиск того оптимального момента для выполнения реконструктивного вмешательства, когда, с одной стороны, достигнуто максимально возможное снижение бактериальной обсемененности, а с другой стороны, дальнейшее выжидание бессмысленно с точки зрения сомнительности абсолютной стерильности и опасно с точки зрения поддержания полости в средостении как резервуара для реинфекции и культивирования полирезистентной внутрибольничной инфекции.

Заключение

Диссертационная работа Потапова Вячеслава Александровича на тему «Комплексное применение вакуум-терапии и бактериофагов в лечении глубокой стеральной инфекции» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи, имеющей важное значение для современной хирургии, – улучшение результатов лечения пациентов с постстернотомным медиастинитом за счет совершенствования этапности купирования гнойно-воспалительного процесса на фоне сочетанного применения локального отрицательного давления и фаготерапии, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., №842 (с изменениями, содержащимися в Постановлениях Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г., №335, от 02.08.2016 г., №748, от 29.05.2017 г.,

№650, от 28.08.2017 г., №1024, от 01.10.2018 г., №1168, от 20.03.2021 г., №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Потапов Вячеслав Александрович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки).

Официальный оппонент -
заведующий кафедрой хирургии
Института профессионального образования
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности в совете 3.1.9 – хирургия)



Корымасов Евгений Анатольевич

Согласен на обработку моих персональных данных



Корымасов Евгений Анатольевич

21 июля 2022 года

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Адрес: 443099, г. Самара,
ул. Чапаевская, д. 89.
Тел: +7 (846) 374-10-04, доб. 4173
Факс: +7 (846) 333-29-76
Сайт: <http://www.samsmu.ru>;
info@samsmu.ru;
kaf_hiripo@samsmu.ru

