

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Шляпникова Сергея Алексеевича на диссертационную работу Потапова Вячеслава Александровича «Комплексное применение вакуум-терапии и бактериофагов в лечении глубокой стеральной инфекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)**

### **Актуальность исследования**

Диссертационная работа Потапова В.А. посвящена тяжелому осложнению послеоперационного периода у кардиохирургических больных, которое характеризуется стабильно высокими показателями летальности, – послеоперационному стерномедиастиниту, или глубокой стеральной инфекции. В условиях прогресса современной кардиохирургии немаловажную роль в увеличении частоты гнойных осложнений играет возросшее количество сложных, травматичных и длительных вмешательств, которые производят больным «повышенного» риска: гериатрическим пациентам с сахарным диабетом, ожирением, хронической обструктивной болезнью лёгких и другой сопутствующей патологией. Становится все более актуальной проблема роста антибиотикорезистентности внутригоспитальной микрофлоры, ставшей ведущим этиологическим фактором развития глубокой стеральной инфекции. Несомненное значение имеет снижение иммунологической реактивности, обусловленное увеличением количества больных пожилого возраста, влиянием искусственного кровообращения как элемента кардиохирургических вмешательств, широким применением гормональных и антибактериальных препаратов. В этих условиях многие признанные и общепринятые способы лечения часто оказываются малоэффективными и возникает необходимость в их усовершенствовании, разработке новых методов и средств с использованием последних научно-технических достижений, что и стало побуждающим мотивом для проведения исследования.

### **Цель исследования**

В работе поставлена важная цель, отражающая современное состояние проблемы и представляющая большой практический и научный интерес – улучшить результаты лечения больных с глубокой стеральной инфекцией путём совершенствования этапного принципа хирургической тактики и сочетания методов локального отрицательного давления и фаготерапии.

### **Научная новизна работы**

В диссертационном исследовании автор разработал новую перспективную комплексную методику, дополнив алгоритм лечения глубокой стеральной инфекции, и привёл научное решение актуальной задачи хирургии. Впервые одновременно изучена эффективность трёх лечебных стратегий локального ведения постстернотомных ран, динамика снижения их бактериальной обсеменённости. Продемонстрирована характерная для всех изученных групп больных послеоперационная иммуносупрессия, определена зависимость между состоянием клеточного и гуморального звеньев иммунитета и характером проводимого лечения.

Диссертация является первым обобщающим отечественным научным исследованием, посвященным целенаправленному изучению возможностей улучшенного алгоритма комплексного лечения глубокой стеральной инфекции путём сочетанного применения вакуум-терапии и бактериофагов. В настоящее время не найдено публикаций о монокомпонентном и сочетанном применении фаготерапии в рамках лечения стеральной раневой инфекции после кардиохирургических операций.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Доказана и теоретически обоснована дифференцированная тактика хирургического лечения послеоперационного стерномедиастинита, включающая в

том числе трехэтапный подход у больных в тяжёлом состоянии с высоким операционно-анестезиологическим риском. Показано, что дополненный алгоритм лечения пациентов с глубокой стеральной инфекцией (патент РФ №2746975, приоритет от 06 мая 2020 г.) отличается патофизиологической обоснованностью, простотой воспроизведения и безопасностью. Применение вакуум-терапии и бактериофагов в комплексном лечении таких больных позволяет сократить временной интервал перед выполнением реконструктивно-восстановительной операции на передней грудной стенке. Включение предложенной методики в общий алгоритм лечения позволяет уменьшить частоту послеоперационных рецидивов инфекции, продолжительность стационарного лечения, снизить внутригоспитальную летальность и повысить качество жизни пациентов.

Диссертационная работа Потапова В.А. учитывает современные требования программы стратегии контроля антибактериальной терапии (СКАТ), акцентирует внимание на рациональном подходе к антимикробной терапии, позволяющем избежать осложнений на фоне длительного введения препаратов в максимальных дозах. В исследовании показано, что антибактериальные препараты следует рассматривать как одну из составных частей комплексного лечения больных с глубокой стеральной инфекцией, которая ни при каких условиях не сможет заменить выполнение хирургической обработки гнойного очага. Также автор подчёркивает клинические преимущества синергизма бактериофагов и антибиотиков, чувствительных к одним возбудителям, отмечает снижение частоты антибиотикоассоциированного колита и быстрое купирование состояния иммуносупрессии на фоне применения таких комбинаций. Клиническая эффективность подобного явления достигается за счёт уменьшения токсичной дозы и длительности приёма антибиотиков при необходимости подавления инфекции в очагах остеомиелита грудины и рёбер, элиминацией резистентных возбудителей многовекторным воздействием от комбинации препаратов, отсутствием побочных эффектов со стороны фагов, их способностью разрушать биопленки, тем самым повышая уязвимость микробных ассоциаций.

## Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Потапова В.А. построена по классическому принципу, изложена на 162 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы, 39 рисунков. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, насчитывающего 220 источников, из них 68 отечественных и 152 зарубежных.

Во *введении* автор показывает необходимость исследования, посвящённого дальнейшему повышению эффективности лечения кардиохирургических больных с глубокой стеральной инфекцией в послеоперационном периоде путём усовершенствования алгоритма комплексного ведения пациентов за счёт совместного применения VAC-систем и бактериофагов.

*Обзор литературы* последовательно и полно отражает актуальность, терминологию, факторы риска глубокой стеральной инфекции, историю и развитие подходов к лечению гнойно-деструктивных поражений передней грудной стенки после кардиохирургических операций со стернотомным доступом. В данной главе также затронуты проблемы антибиотикорезистентности, состояния неспецифического иммунитета у больных с хирургической инфекцией, освещены общие принципы лечебного воздействия и перспективы применения локального отрицательного давления и бактериофагов при подготовке постстернотомной раны к пластическому этапу.

В резюме обзора литературы автор делает заключение, что эффективный алгоритм комплексного хирургического лечения больных с глубокой стеральной инфекцией должен включать патогенетически обоснованные способы ведения инфицированной постстернотомной раны с учётом наличия полирезистентной микрофлоры. Несмотря на ряд преимуществ перед «повязочно-мазевым» методом и закрытым проточно-аспирационным дренированием, вакуум-терапия не решает всех проблем в борьбе со стерномедиастинитом, по-прежнему актуальны вопросы высокой летальности, упорно рецидивирующего течения данного осложнения, особенно у полиморбидных, ослабленных длительным лечением больных.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика пациентов и подробно излагаются методы клинической, лабораторной, инструментальной диагностик, применяемые автором при их обследовании. Освещены способы статистической обработки полученных результатов.

Работа основана на анализе лечения 88 пациентов с глубокой стеральной инфекцией, которые перенесли стернотомию при выполнении кардиохирургического вмешательства. В соответствии с хирургической тактикой и характером локального лечения раны было выделено 3 группы пациентов. В 1-ю группу (группа сравнения) вошло 48 человек, лечившихся по стандартной двухэтапной методике или «традиционной» одноэтапной тактике, применявшейся преимущественно в ранние годы изучения данной проблемы. При стандартном подходе санационный этап завершался использованием мазевых повязок, а при «традиционном» - закрытым ирригационно-аспирационным дренированием по методам Н.В. Shumacker с соавт. (1963) и Н.Н. Каншина с соавт. (1983) после одномоментной пластической реконструкции. Для анализа эффективности применения вакуум-терапии при подготовке постстернотомной раны к закрытию выполнялось проспективное исследование среди пациентов 2-й и 3-й групп, у которых проводилось местное лечение с помощью только вакуум-терапии (2-я группа, n=20) или комбинированное применение VAC-систем с локальным орошением раны бактериофагами и их пероральным введением (3-я группа, n=20).

Исследование автора базируется на положениях, изложенных в клиническом руководстве «Хирургия грудной стенки» под редакцией профессора А.А. Вишневого (мл.) (2005), клинических рекомендациях по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и рёбер (2014). С помощью классификации, предложенной Американской ассоциацией анестезиологов (ASA) для определения степени операционно-анестезиологического риска, В.А. Потапов наглядно продемонстрировал, что подавляющая часть пациентов во всех группах относилась к 3 и 4-му классам

(85,2%) и характеризовалась наличием тяжёлых компенсированных или декомпенсированных сопутствующих заболеваний с постоянной угрозой для их жизни. Также, в рамках используемой в работе классификации R.M. El Oakley и J.E. Wright (1996), опирающейся на глубину распространения стеральной инфекции, сроки и предрасполагающие факторы риска её возникновения, автор распределил больных на 5 типов и обратил внимание на преобладание 4-й категории пациентов (с рецидивами и неоднократными попытками оперативного лечения в анамнезе) в группе со стандартной и «традиционной» методиками лечения без применения вакуум-терапии.

Исследование раневого материала предусматривало определение качественного (видового) состава и количественного анализа микрофлоры биоптатов, полученных из постстернотомных ран. Посевы выполняли в день поступления (на первой перевязке), затем на 3, 7, и 14-е сутки лечения.

В исследовании подтверждается ведущая роль мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для диагностики и принятия тактических решений при лечении послеоперационного стерномедиастинита. МСКТ была выполнена у 83% больных в группе с «традиционной» и стандартной тактиками лечения (с учётом ретроспективных данных) и у 100% пациентов из 2-й и 3-й групп.

Большой интерес и важное практическое значение имеет оценка отдалённых результатов лечения, которую автор проводил на основании анализа качества жизни пациентов с применением опросника SF-36. Отдаленные результаты в течение 1-го года оценены у 71 пациента, через 3 года – у 44 человек.

В *главе 3* освещены особенности периоперационного ведения больных с глубокой стеральной инфекцией, рассмотрены вопросы антибактериальной терапии, проведён анализ видов хирургической тактики. Детально описан разработанный алгоритм комплексного лечения аппаратными вакуум-ассистированными повязками в сочетании с локальным и пероральным использованием бактериофагов. В конце главы приведён подробный клинический пример с демонстрацией применения усовершенствованной методики.

В целом вторая и третья главы дают полное представление об объёме проделанной работы.

Последующие главы отражают результаты собственных исследований. Глава 4 посвящена оценке иммунного статуса пациентов каждой из трех групп и деонтаминации ран в зависимости от выбранной лечебной тактики. Выполнен анализ результатов лабораторных и микробиологических исследований в изучаемых группах. Проведена оценка выявленных возбудителей раневой инфекции, изучена их резистентность к антибактериальным препаратам и бактериофагам.

Глава 5 посвящена анализу ближайших и отдаленных результатов лечения больных с глубокой стеральной инфекцией в зависимости от выбранной лечебной тактики. Полученные при исследовании данные структурированы в таблицах и подкреплены обилием клинических примеров. Описан и проанализирован каждый случай рецидива и летального исхода пациентов в ближайшем и отдаленном периодах. Автор аргументировано доказал, что применение усовершенствованного комплексного подхода в лечении стерномедиастинита позволяет улучшить клинические результаты и открывает перспективы для снижения рецидивов и летальных исходов в связи с ростом антибиотикорезистентности ведущих возбудителей хирургической инфекции и числа больных с сахарным диабетом, ожирением, хронической обструктивной болезнью лёгких.

В заключении автор подводит итог проведенного исследования. Материалы главы содержат дискуссию и построены логично.

Выводы четко сформулированы, логично вытекают из собственных исследований автора, полностью отражают суть поставленных задач, подтверждены данными статистического анализа и подтверждают правомерность основных положений, выносимых на защиту. Практические рекомендации конкретны, изложены кратко и содержательно, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством к работе.

Методически работа продумана грамотно, отличается связанностью построения. Работа написана доступным, понятным языком, легко читается. Информативность предлагаемого материала высока благодаря приводимым рисункам и таблицам. Несмотря на отдельные стилистические неточности, принципиальных замечаний по работе нет.

### **Степень обоснованности и достоверности результатов**

Результаты и выводы, сформулированные в работе, базируются на анализе данных клинико-лабораторных, инструментальных, микробиологических и статистических методов исследования групп больных с глубокой стеральной инфекцией. По теме диссертации автором опубликовано более чем достаточное количество научных работ, отражающих суть выполненного исследования и его содержание: среди них – 8 публикаций в журналах, одобренных ВАК; патент на изобретение способа лечения. Основные положения диссертационной работы прошли научное обсуждение на международных, всероссийских и региональных конференциях последних 4-х лет. Достоверность полученных результатов подтверждается объемом исследований, применением современных методов статистического анализа и свидетельствуют о решении поставленных задач.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

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

В работе показано значение тщательной подготовки раны к реконструктивному этапу путём подавления биоплёночной инфекции, вегетирующей на фиксаторах грудины и рёбер, важность компенсации иммунного статуса и очищения раны с переходом в грануляционную фазу. На основе принципов доказательной медицины осуществлена сравнительная оценка



эффективности общепринятых подходов к лечению, использования только VAC-систем и комплексной методики с сочетанным применением вакуум-терапии и бактериофагов. Предложенный способ обоснованно демонстрирует перспективность развития VAC-систем до нового инстилляционного типа, совмещающего преимущества ирригационно-аспирационного дренирования и локального отрицательного давления для заживления раны. Такая модернизация технологии вакуумной терапии ран предоставит врачу возможность подачи лекарственного раствора (в данном случае бактериофагов) в раневую полость без снятия повязки и в автоматическом режиме.

Практическая значимость исследования определяется возможностью использования результатов диссертационной работы в центрах и отделениях многопрофильных лечебных учреждений. Их внедрение позволит оптимизировать тактику лечения кардиохирургических больных с послеоперационным стерномедиастинитом с учётом выявления полирезистентных возбудителей и отягчающей сопутствующей патологии. Работа представляет интерес для всех специалистов, работающих в области сердечной, гнойной и торакальной хирургии. Несомненно, она внесет значимый вклад в улучшение результатов лечения всех пациентов с инфекционными осложнениями после кардиохирургических операций.

### **Заключение**

Диссертация Потапова Вячеслава Александровича на тему: «Комплексное применение вакуум-терапии и бактериофагов в лечении глубокой стеральной инфекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи хирургии по повышению эффективности лечения больных с глубокой стеральной инфекцией.

По актуальности, новизне, практической значимости и объёму проведённых исследований работа Потапова В.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения

о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор – Потапов Вячеслав Александрович – заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

**Официальный оппонент**

**доктор медицинских наук (3.1.9. Хирургия),  
профессор, лауреат премии Правительства РФ,  
руководитель отдела хирургических  
инфекций ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ  
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»**



**Шляпников Сергей Алексеевич**

11.07.2022

192242, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А

*Сергей Алексеевич Шляпников*  
*доктор медицинских наук, профессор Шляпников*  
*Сергей Алексеевич заверяю.*

*Удостоверен секретарь Ученого совета*  
*ГБУ «СПб НИИ скорой помощи*  
*им. И.И. Джанелидзе»*  
*г.м.м., доктор*



*И.И. Богданов И.И.*