



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и
высшего образования Российской Федерации о научно-практической
ценности диссертации Кузнецовой Марины Павловны «Прогнозирование
и профилактика осложнений вторичного распространенного перитонита
(клинико-экспериментальное исследование)», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.9. Хирургия, 1.5.11. Микробиология

Актуальность темы выполненной работы

Вторичный перитонит встречается в 80% случаев абдоминальной хирургической инфекции. Наиболее тяжелая его форма – вторичный распространенный перитонит – осложняет течение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в 15-20% случаев. До 1% госпитализаций в отделения экстренной хирургии производится по поводу вторичного распространенного перитонита, а многие пациенты находятся в наиболее социально активной возрастной группе – от 30 до 50 лет.

По всему миру данная, несмотря на совершенствование методов диагностики, хирургической лечебной тактики, антибактериальной терапии, категория пациентов является одной из первых по частоте развития сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

По данным зарубежных исследований, летальность при вторичном распространенном перитоните находится на уровне 10%, при развитии абдоминального сепсиса может достигать 70%. В России летальность остается практически неизменной и колеблется от 4,5 до 58%, в случае абдоминального сепсиса достигает

90%. Основная причина неблагоприятного исхода пациентов с вторичным распространенным перитонитом – развитие послеоперационных интра- и экстраабдоминальных осложнений, частота которых достигает 60%. Наиболее значимыми из них являются послеоперационный и третичный перитонит, глубокие формы инфекции области хирургического вмешательства, синдром интраабдоминальной гипертензии, острая спаечная кишечная непроходимость.

Стандарт хирургического лечения – оперативное вмешательство с целью контроля источника, санации и дренирования брюшной полости. Однако дискуссионными остаются вопросы оптимизации хирургической тактики после первичного вмешательства в комплексе с мероприятиями по прогнозированию и профилактике ранних послеоперационных осложнений. Другим важным фактором успешного лечения вторичного распространенного перитонита является ранняя адекватная антибактериальная терапия с учетом этиопатогена. «Золотым стандартом» микробиологической диагностики возбудителей служит бактериологическое исследование. Однако идентифицировать микроорганизм удаётся не более чем в 50% случаев. Огромный интерес представляет определение места современных микробиологических методик в диагностике возбудителей вторичного распространенного перитонита.

В связи с этим диссертационную работу М.П. Кузнецовой «Прогнозирование и профилактика осложнений вторичного распространенного перитонита (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия, 1.5.11. Микробиология, следует считать актуальной и своевременной.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ на кафедрах общей хирургии №1, микробиологии и вирусологии. Номер государственной регистрации 121031700180-6.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основании проведенного автором ретроспективно-проспективного анализа результатов лечения у пациентов с вторичным распространенным перитонитом выявлено, что для выбора хирургической тактики необходимо учитывать тяжесть состояния пациентов, тяжесть течения перитонита, данные мониторинга внутрибрюшного давления, а оценка показателей С-реактивного протеина и прокальцитонина при абдоминальном сепсисе позволяет оценить вероятность возникновения неблагоприятного исхода.

Усовершенствована методика динамического измерения внутрибрюшного давления у пациентов с вторичным распространенным перитонитом путем разработки программного продукта – системы поддержки принятия врачебных решений «IAPPEE» Intraabdominal pressure program of expert examination (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021611514).

При использовании метода газовой хроматографии масс спектрометрии отмечены существенные различия в отношении представительства как отдельных таксонов (*Helicobacter pylori*, *Moraxella* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp.), так и крупных филумов (*Firmicutes*, *Actinobacteria*) в группах пациентов с различной локализацией источника вторичного распространенного перитонита. При анализе результатов исследования экссудата методом неметрического многомерного шкалирования показано, что численность и состав микробиоты перitoneального экссудата не различались у пациентов разного возраста, пола, а также при наличии или отсутствии абдоминального сепсиса, но зависели от времени обращения за медицинской помощью и локализации источника перитонита.

Впервые оценены адгезивные свойства представителей клинически значимых штаммов микроорганизмов в отношении коллагеновой противоспаечной мембраны КолГАРА (CollaGUARD) (Syntacoll GmbH, Германия) в нативном состоянии и в комбинации 0,05% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата и «Пронтосаном®» в эксперименте *in vitro*. Доказано, что клетки

доминантных этиопатогенов вторичного распространенного перитонита адгезируютя на поверхности противоспаечной мембраны без обработки биоцидами и формируют на ней биопленку в течение 24 ч. Десятиминутная экспозиция фрагментов мембраны в растворах антисептиков приводила к статистически значимому ингибированию роста и контаминации ее поверхности бактериальными культурами *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, причем влияние хлоргексидина биглюконата на клетки было более выраженным, при этом связь колонизации с изменением шероховатости поверхности противо-спаечного барьера отсутствовала.

В экспериментальном исследовании показано, что препарат «Гемоблок»TM (MENORA Labs, Израиль), обладает выраженным антибактериальным действием в отношении планктонных и сессильных культур стафилококков, эшерихий и псевдомонад. В концентрации препарата 0,062% и выше по полиакрилату подавляется рост бактерий, снижается биомасса биопленки и жизнеспособность входящих в нее клеток. Впервые с применением атомно-силовой микроскопии установлено, что у исследуемых бактериальных клеток наблюдаются выраженные морфометрические изменения клетки и ее поверхности, что обусловлено повреждениями клеточной стенки.

Усовершенствован дифференцированный алгоритм выбора варианта первичных и повторных открытых и мини-инвазивных оперативных вмешательств, прогнозирования и профилактики ранних послеоперационных интраабдоминальных осложнений. Доказано, что применение разработанного алгоритма позволяет достоверно снизить частоту развития осложнений и летальность у пациентов острым распространенным перитонитом, главным образом, в группе пациентов с абдоминальным сепсисом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором уточнены показания к применению первичных открытых и мини-инвазивных оперативных вмешательств, а также к выбору стратегии послеопе-

рационного ведения «по требованию», «по программе», лапаростомии на основании степени тяжести пациента, тяжести течения перитонита, степени интраабдоминальной гипертензии.

Произведена оценка влияния значений С-реактивного протеина и прокальцитонина у пациентов с вторичным распространенным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом, на возникновение летального исхода при помощи модели биномиальной логистической регрессии. Значения концентрации С-реактивного протеина более 161,87 мг/л и прокальцитонина более 17,80 нг/мл свидетельствуют о тяжелом течении инфекционного процесса и высоком риске неблагоприятного исхода.

Показано, что использование стандартных и новых технологий микробиологического анализа для изучения этиологической структуры перitoneального экссудата позволяет быстро и с высокой степенью точности выявить особенности количественного и качественного состава биоматериала, что может быть учтено при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Пропитывание коллагеновой противоспаечной мембранны растворами антисептиков непосредственно перед имплантацией в брюшную полость может препятствовать ее взаимодействию с бактериями компрометированного биотопа. В условиях инфицирования брюшной полости гемостатическое средство «Гемоблок»TM позволяет не только достигнуть остановки паренхиматозного кровотечения при открытых и мини-инвазивных оперативных вмешательствах, но и снизить количество бактериальных клеток в окружающих тканях интраоперационно в раннем послеоперационном периоде.

Личный вклад автора

Автор занималась разработкой дизайна исследования, участвовала в организации и проведении микробиологических экспериментальных исследований в рамках диссертации, обследовала пациентов группы наблюдения в периоперационном периоде, самостоятельно выполняла хирургические операции, а также участвовала в них в качестве ассистента. Осуществляла сбор и систематизацию

полученных экспериментальных и клинических данных, самостоятельно выполняла их статистическую обработку, занималась версткой текста работы.

Рекомендации по использованию результатов

и выводов диссертационной работы

Предложенный автором алгоритм выбора способа первичных, повторных открытых и мини-инвазивных оперативных вмешательств, прогнозирования и профилактики ранних интраабдоминальных осложнений легко воспроизводим в рутинной клинической практике, сопровождается хорошими клиническими результатами и может быть широко использован при лечении пациентов с вторичным распространенным перитонитом в условиях специализированного стационара.

Метод ГХ-МС, наряду с традиционным бактериологическим исследованием может быть использован для ранней, быстрой количественной и качественной оценки этиопатогенов в диагностике вторичного распространенного перитонита.

В настоящее время результаты проведенных автором исследований внедрены в практическую деятельность хирургического отделения ГАУЗ ГК ГКБ №4 г. Пермь, а также в процесс обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов ФГБОУ ВО НГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ.

Материалы диссертационного исследования рекомендуется включить в практическую деятельность специализированных хирургических отделений многопрофильных стационаров, а также в учебный процесс кафедр хирургических болезней и микробиологии и вирусологии медицинских ВУЗов.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах из списка ВАК РФ, из них 3 – Scopus, Web of Science. Получен патент на программу для ЭВМ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ, изложена

на 144 страницах компьютерного текста, содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа иллюстрирована 15 рисунками, 21 таблицей. Структура диссертации четкая и логичная.

Первая глава «Обзор литературы» включает современные данные об эпидемиологии, причинах развития и факторах риска вторичного распространенного перитонита, этиологической структуре и методах идентификации возбудителей, методах хирургического лечения, прогнозировании и профилактике осложнений. Источники включающий 238 наименований работ, из них отечественных авторов – 73, зарубежных – 165.

Во второй главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, общая характеристика пациентов с критериями включения и невключения в исследование, общеклинические, специальные и оригинальные методы исследования, методы хирургического лечения, микробиологические методы. Выделены разделы, посвященные описанию микробиологических экспериментальных исследований. В завершении главы описаны и обоснованы методы статистического анализа.

Третья глава посвящена описанию результатов клинической части исследования. Приведены результаты хирургического лечения пациентов с вторичным распространенным перитонитом ($n=232$). В главе подробно описаны особенности хирургической тактики у пациентов исследуемых групп, а также характеристика первичных и повторных оперативных вмешательств. Приведенные таблицы улучшают визуальное восприятие текста.

В четвертой главе приводятся данные ретроспективного мониторинга возбудителей, а также проспективного исследования перitoneального экссудата пациентов бактериологическим методом и методом газовой хроматографии масс спектрометрии. Полученные автором результаты не только расширяют знания о спектре этиопатогенов вторичного распространенного перитонита, но и демонстрируют возможность использования современных методов микробиологического анализа при данной патологии.

В пятой главе описываются результаты экспериментальных исследований *in vitro*, направленных на оценку возможности применения современных противоспаечных барьеров на основе коллагена и гемостатических препаратов в условиях абдоминальной хирургической инфекции. Показано, что применение коллагенового противоспаечного барьера в комбинации с растворами антисептиков представляет собой перспективную стратегию профилактики ранней спаечной кишечной непроходимости. Также получены экспериментальные доказательства возможности использования гемостатического средства «Гемоблок»TM в условиях абдоминальной хирургической инфекции.

В шестой главе продемонстрирован и детально описан алгоритм выбора варианта первичных и повторных открытых и мини-инвазивных оперативных вмешательств, прогнозирования и профилактики ранних послеоперационных интраабдоминальных осложнений, а также приведены данные о ранних послеоперационных осложнениях и летальности у пациентов исследуемых групп.

В «Заключении» автор систематизирует и обобщает результаты собственных исследований. Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам и содержанию работы.

Принципиальных замечаний по структуре, оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

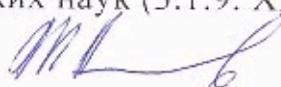
Заключение

Диссертационная работа М.П. Кузнецовой «Прогнозирование и профилактика осложнений вторичного распространенного перитонита (клинико-экспериментальное исследование)» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи прогнозирования и профилактики осложнений вторичного распространенного перитонита, что имеет важное значение для современной хирургии. Работа соответствует требованиям, установленным п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с внесенными изменениями утвержденными поста-

новлением Правительства от 21 апреля 2016 г. №335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кузнецова Марина Павловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия, 1.5.11. Микробиология (медицинские науки).

Отзыв обсужден на заседании кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 10 от 26 декабря 2022 г.).

Заведующий кафедрой факультетской
хирургии с курсами топографической
анатомии и оперативной хирургии, урологии
и детской хирургии Медицинского института
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»
заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук (3.1.9. Хирургия)
профессор



Власов Алексей Петрович

Адрес учреждения: 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д.68.
Тел: +7 (8342) 24-37-32,
e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru, сайт: mrsu.ru



СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
представившей отзыв на диссертацию Кузнецовой Маринны Павловны «Прогнозирование и профилактика осложнений вторичного распространенного перитонита (клинико-экспериментальное исследование)»
по специальностям: 3.1.9. Хирургия, 1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

Полное наименование организации в соответствии с Уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»
Место нахождения организации	Российская Федерация, республика Мордовия, г. Саранск
Почтовый адрес	430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68
Телефон (при наличии)	+7 (8342) 24-37-32
Адрес электронной почты (при наличии)	dep-general@adm.mrsu.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет» (при наличии)	mrsu.ru
Сведения о лице, утвердившем отзыв ведущей организации: Ф.И.О., ученая степень, ученое звание, должность	Сенин Петр Васильевич – д.т.н., профессор, первый проректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»
Сведения о лице, составившем отзыв ведущей организации: Ф.И.О., ученая степень, ученое звание, должность	Власов Алексей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возможные пути приближения результативности открытых абдоминальных вмешательств к лапароскопическим / А. П. Власов, Е. К. Салахов, О. В. Маркин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 6. – С. 80-87. 2. Гомеостазкорригирующая терапия в оптимизации раннего послеоперационного периода больных перитонитом / А. П. Власов, О. В. Маркин, В. В. Щапов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 11. – С. 69-75. 3. Коррекция энтерального дистресс-синдрома при острой кишечной непроходимости / А. П. Власов, О. В. Маркин, Д. А. Романов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 9. – С. 85-90. 4. Обоснование нового подхода в коррекции хирургического эндотоксикоза различного происхождения / В. А. Болотских, А. П. Власов, В. В. Васильев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 65.

- | | |
|--|--|
| | <p>5. Оптимизация раннего послеоперационного периода больных острым перитонитом / Е. К. Салахов, А. П. Власов, О. В. Маркин [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179. – № 5. – С. 57-62.</p> <p>6. Оценка эффективности мини-инвазивных вмешательств при остром перитоните на основании изучения функционального состояния печени и кишечника / А. П. Власов, Е. К. Салахов, Н. С. Шейрапов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – № 7. – С. 12-17.</p> <p>7. Пути коррекции энтерального дистресс-синдрома при распространенном перитоните / А. П. Власов, Е. К. Салахов, О. В. Маркин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 2. – С. 50-56.</p> <p>8. Трофические возможности брюшины / А. П. Власов, О. Ю. Рубцов, Е. К. Салахов [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2021. – Т. 5. – № 3. – С. 10-14.</p> <p>9. Соломаха, А. А. Амбулаторная диагностика эндогенной интоксикации в хирургии / А. А. Соломаха, А. П. Власов, В. И. Горбаченко // Амбулаторная хирургия. – 2022. – Т. 19. – № 1. – С. 140-145.</p> <p>10. Эндогенная интоксикация в ранние сроки при ургентной патологии органов брюшной полости и пути ее коррекции / А. П. Власов, В. В. Васильев, Т. И. Власова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 65-72.</p> |
|--|--|

Первый проректор ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева»
доктор технических наук профессор



П.В. Сенин