

## ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Игоря Николаевича Климовича на диссертационную работу Чукарева Владислава Сергеевича на тему: «Диагностика и коррекция эндотоксикоза у больных с перитонитом (экспериментально-клиническое исследование)», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – хирургия.

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационное исследование В.С. Чукарева «Диагностика и коррекция эндотоксикоза у больных с перитонитом (экспериментально-клиническое исследование)» посвящено актуальной теме абдоминальной хирургии. Одним из составных и наиболее важных элементов комплексного лечения распространенного перитонита является устранение причины развития перитонита и эффективная санация брюшной полости. Механизмы дренажно-детоксикационного действия сорбентов сходен с дренажным эффектом лимфатической системы. В настоящее время разработаны различные методы сорбционного дренирования брюшной полости, которые при лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом обеспечивают активизацию дренажной, транспортной, иммунной функций, что в эксперименте и клинике приводят к более быстрому, в сравнении с традиционными методами лечения, снижению показателей эндогенной интоксикации. Применение синтетических полимерных энтеросорбентов с выраженным детоксикационным эффектом (Энтеродеза, Энтеросгеля, Фортранса) особенно показано в условиях нарушенной моторно-эвакуаторной функции кишечника при перитоните. Особенно следует иметь в виду, что появлением штаммов микроорганизмов возбудителей перитонита с широкой резистентностью к антимикробным препаратам, не всегда обеспечивает санационный эффект с помощью общепринятых в клинической практике антибиотиков. В настоящее время для санации брюшной

полости стали применять расширяющийся арсенал антисептиков: не только гипохлорита натрия, озона, коллоидного серебра и другие окислителей, обладающие универсальным антимикробным действием как в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, так и анаэробов. К другим эффективным методам санации брюшной полости можно отнести использование перфторана и монооксида азота. Многочисленными исследованиями подтверждено, что монооксид азота, генерируемый аппаратом «Плазон», нормализует микроциркуляцию, обладает выраженным антибактериальным эффектом, активирует иммунные функции, стимулирует заживление ран. В настоящее время дискутируется вопрос об использовании не только новых физико-химических принципов детоксикации, но и биохимических агентов как маркеров выраженности эндотоксикоза и системной воспалительной реакции в ургентной абдоминальной хирургии. Среди биохимических индикаторов особая роль отводится изоферментам щелочные фосфатазы, кальпротектин, лактоферрину и его пептиду лактоферрицину.

Представленное для оппонирования диссертационное исследование Чукарева Владислава Сергеевича посвящено улучшению результатов диагностики и лечения больных с перитонитом, путем внедрения энтеросорбентов, монооксида азота и биохимических индикаторов пептида лактоферрицина и кишечной щелочной фосфатазы в программу коррекции эндотоксикоза в эксперименте и у больных с перитонитом. Таким образом, актуальность темы кандидатской диссертации и ее практическое значение не вызывают сомнений.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Все основные положения диссертации, сделанные выводы и рекомендации полностью вытекают из результатов проведенных исследований. Диссертация выполнена на большом экспериментальном и клиническом материале, который охватывает 94 образца крови и 69 образцов перитонеального экссудата от 97 подопытных крыс и 428 образцов сыворотки крови, кала и перитонеального экссудата от 95 больных и 16 доноров. Такой объем достаточен для получения научно обоснованных и достоверных выводов. Дизайн исследования соответствует по-

ставленной цели и задачам. Проведение экспериментального и клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом Астраханского ГМУ.

Обоснованность результатов, полученных в диссертации, обеспечена адекватностью использованных методов поставленным задачам, достаточным объемом и репрезентативностью анализируемых показателей, их корректной статистической обработкой. На основании анализа фактического материала автором сделаны обоснованные заключение и выводы.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и отражают суть законченной диссертации.

### **Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов**

Научная новизна работы Чукарева В.С. состоит в том, что им в эксперименте у животных с распространенным эшерихиозным перитонитом определена эффективность различных энтеросорбентов и терапии монооксидом азота для снижения степени тяжести эндотоксикоза на основании динамики его маркеров - молекул средней массы (МСМ) и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), также фермента кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) в сыворотке крови и перитонеальном экссудате. Впервые проведена оценка эффекта терапии монооксидом азота аппаратом «Плазон» по изменениям лабораторных показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови и перитонеальном экссудате крыс с распространенным эшерихиозным перитонитом. На основании сравнительного изучения в экспериментах на животных различных сорбентов в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с перитонитом отобраны, как наиболее эффективные - энтеродез и энтеросгель. Оценивался эффект включения энтеросорбентов в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с перитонитом по динамике показателей тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA) и по уровням маркеров синдрома эндогенной интоксикации ЛИИ, МСМ и С-реактивного белка (СРБ). Полученные новые сведения позволяют внести монооксид азота в алгоритм коррекции тяжести эндотоксикоза при распространенном перитоните в виду достоверного снижения уровня его лабораторных маркеров (МСМ, ЛИИ, КЩФ).

Проведена оценка эффективности интраоперационного и послеоперационного внутрибрюшного введения газового потока, содержащего монооксид азота, что позволит значительно снизить уровень эндогенной интоксикации, уменьшить число ранних послеоперационных осложнений в 2 раза, сократить количество санационных релапаротомий с 33% до 8,3% и средние сроки пребывания в стационаре в 0,7 раза. Установлено, что у пациентов с перитонитом максимальные цифры активности кишечной щелочной фосфатазы наблюдаются при острой тонкокишечной непроходимости в фекальной эмульсии, а лактоферрицина в перитонеальном экссудате, что позволит улучшить предоперационную дифференциальную диагностику urgentной абдоминальной патологии.

Разработан новый способ диагностики бактериальной абдоминальной хирургической инфекции путем определения в сыворотке крови концентрации антибактериального пептида лактоферрицина, что позволит у больных с распространенным перитонитом прогнозировать развитие гнойно-воспалительных осложнений, а у пациентов с urgentной абдоминальной хирургической патологией развитие абдоминальной хирургической инфекции.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и подтверждается методически грамотной организацией исследования и современным подходом к проведению статистической обработки материала.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.9 – хирургия по области исследований: п. 2. «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний».

### **Научно-практическая значимость результатов диссертационного исследования**

Определена оптимальная доза взвеси бактерий *E.coli*  $1 \times 10^{15}$  микробных тел введенной в брюшную полость, обеспечивающая на крысах стопроцентную выживаемость животных, на третьи сутки эксперимента по моделированию разлитого гнойного перитонита. Установлено, что при перитоните у экспериментальных животных уровни маркеров эндотоксикоза в сыворотке крови (ЛИИ, МСМ, КЩФ) значительно снижаются в группах животных, получавших энтеродез и

фортранс, а в перитонеальном экссудате в группах животных получавших энтеродез, фортранс и энтеросгель. Из этого следует, что синтетические полимерные энтеросорбенты проявляют более выраженный детоксикационный эффект, а их способность эффективно удалять токсины и образовывать стабильные защитные комплексы делает их перспективными в области детоксикационной терапии и борьбе с эндотоксикозом.

Впервые проведена оценка эффекта терапии монооксидом азота аппаратом «Плазон» по исследованию лабораторных показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови и перитонеальном экссудате крыс с распространенным эшерихиозным перитонитом. Проведена оценка влияния интраперитонеального введения монооксида азота на степень снижения уровней маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ), лизоцима и кишечной щелочной фосфатазы в крови у экспериментальных животных с эшерихиозным перитонитом, что подтверждается положительным эффектом NO-терапии ввиду уменьшения интраабдоминального воспаления и тяжести синдрома эндогенной интоксикации.

Установлено, что при включении в программу лечения пациентов с перитонитом энтеросорбентов Энтеродеза и Энтеросгеля, терапии монооксидом азота аппаратом «Плазон» или использовании комбинации этих двух методов дополнительной санации брюшной полости у пациентов с перитонитом наблюдается достоверное сокращение сроков пребывания в стационаре в 0,7 раза, частоты осложнений и повторных релапаротомий с 33% до 8,3%.

Установлено, что повышенные уровни антибактериального пептида лактоферрицина и изофермента кишечной щелочной фосфатазы отражают локальную транслокацию воспалительного процесса из просвета кишки в брюшную полость. Максимальные цифры активности кишечной щелочной фосфатазы в фекальной эмульсии или химусе наблюдаются преимущественно при острой тонкокишечной непроходимости, что свидетельствует о быстром развитии энтеральной недостаточности у этой категории больных.

### **Связь работы с планом НИР по хирургии**

Диссертационная работа Чукарева Владислава Сергеевича выполнена в рам-

ках комплексно-целевых программ «Система диагностики, прогнозирование и лечение осложнений при острой хирургической патологии органов брюшной полости», номер государственной регистрации 114070770020 в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России.

### **Замечания**

Автору не удалось избежать в работе некоторых повторений, мелких стилистических ошибок, тем не менее, сделанные в целом замечания не являются принципиальными и не затрагивают существа диссертационной работы.

При анализе диссертации возникли вопросы:

1. Что общего и что различного между белками острой фазы лактоферрином и лактоферрицином, и почему вы остановили свой выбор только на пептиде лактоферрицином?

2. Из текста работы не совсем понятно количество послеоперационных осложнений отдельно по группам пациентов с острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью и перфоративной язвой желудка, осложненных перитонитом.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям**

#### **«Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Чукарева Владислава Сергеевича на тему: «Диагностика и коррекция эндотоксикоза у больных с перитонитом (экспериментально-клиническое исследование)», выполненная под руководством доктора мед. наук, профессора А.А. Жидовинова представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная задача хирургии по улучшению результатов диагностики и лечения больных с перитонитом, путем внедрению энтеросорбентов, монооксида азота и биохимических индикаторов пептида лактоферрицина и кишечной щелочной фосфатазы в программу коррекции эндотоксикоза в эксперименте и у больных с перитонитом.

По актуальности решенной задачи, объему исследуемого материала, методическому уровню, научной и практической значимости данная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 18.03.2023 г. № 415), а ее автор Чукарев Владислав Сергеевич – заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – «Хирургия».

### Официальный оппонент

Профессор кафедры госпитальной хирургии  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.  
Телефон: +7(905) 336-23-69; e-mail: klimovichigor1122@yandex.ru  
доктор медицинских наук (3.1.9 – хирургия)  
профессор

Климович Игорь Николаевич

«11» октября 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.Н. Климовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России, к.м.н., доцент



О.С. Емельянова