

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Российской академии естественных наук, заведующего кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Центра медицины и фармации Высшей школы медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, заслуженного врача Российской Федерации и Республики Татарстан А.Ю. Анисимова на диссертационную работу Мисриханова Мисрихана Камилпашаевича «Прогнозирование, профилактика и современные методы лечения синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом», представленную к официальной защите в качестве диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – «Хирургия»

Актуальность исследования.

По мнению академика А.Н. Бакулева, перитонит был и остается нестареющей проблемой ургентной абдоминальной хирургии. В 1890 году вышла в свет диссертация Р.М. Осмоловского, в которой впервые в России был обобщен опыт хирургического лечения перитонита у 180 больных и отмечено выздоровление 60% пациентов, тогда как раньше летальность за редкими исключениями была абсолютной. Недаром G. Wegner еще в 1876 году с горечью утверждал: «Мои современники, так же, как и я, все, конечно, воспитаны в страхе перед богом и брюшиной, она и по сегодня служит для многих *«noli me tangere»* в худшем виде». На протяжении XX столетия проблема перитонита привлекала пристальное внимание хирургов всего мира и оставалось актуальной, несмотря на достигнутый за это время прогресс в общехирургической технике, методах обезболивания, асептике, антисептике, антибактериальной и дезинтоксикационной терапии. Однако почти через 100 лет после G. Wegner, в 1971 году, К.С. Симонян вынужден был признать: «Страх перед богом прошел, а перед брюшиной остался». И сегодня, на рубеже первой и второй четвертей XXI века, в эпоху бурного развития абдоминальной хирургии, существенно улучшились наши технические возможности, но мало изменилось представление о драматичном и всегда трудном прогнозе у пациента с распространенным перитонитом.

Начавшись как местный процесс, перитонит быстро превращается в опасное для жизни заболевание всего организма, приводящее к интоксикации, гипоксии, нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта, гемодинамики, метаболизма, иммунной защиты и полиорганной недостаточности. В возникновении и прогрессировании эндогенной интоксикации при распространенном перитоните важное место занимает синдром кишечной недостаточности, характеризующийся сочетанным поражением всех функций тонкой кишки. Атония кишечника, возникающая в самом начале развития перитонита как защитная реакция на имеющийся в брюшной полости воспалительный очаг, может способствовать ограничению воспалительного процесса. Под влиянием воздействия токсинов на нервно-мышечный аппарат кишки, нарушения кровообращения в ее стенке, расстройств метаболизма в мышечных волокнах и нервных клетках кишки наступает стойкий парез желудочно-кишечного тракта - паралитическая непроходимость кишечника. Выключение тонкой кишки из участия в межуточном обмене следует рассматривать как критическую точку в развитии патологической программы перитонита, начиная с которой катастрофические нарушения обмена веществ выходят на первый план, существенно ухудшая прогноз заболевания.

Не случайно в последнее время мы являемся свидетелями пристального интереса к этой проблеме со стороны исследователей и практикующих врачей. Об этом говорят публикации на страницах журналов «Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова», «Вестник

хирургии имени И.И. Грекова», «Инфекции в хирургии», а так же материалы многочисленных съездов хирургов: XII Съезда хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015), XIII Съезда хирургов России (Москва, 2021), XIV Съезда хирургов России (Москва, 2022), XV Съезда хирургов России (Москва, 2023). В решениях этих форумов проблемы выбора оптимальных режимов диагностики, профилактики и лечения синдрома кишечной недостаточности при распространенном перитоните отнесены к вопросам, требующим дальнейшего изучения в доказательных многоцентровых исследованиях. Решение этих проблем составляет актуальную задачу клинической хирургии.

Исходя из вышеобозначенных позиций, появление комплексного исследования, направленного на научную проработку вопросов поиска новых эффективных методов диагностики, профилактики и лечения распространенного перитонита, осложненного синдромом кишечной недостаточности, с использованием специфических белков щелочной фосфатазы, кишечной щелочной фосфатазы, перитониальной лазерной допплеровской флюметрии, энтерального и эндопортального введения оксигенированных препаратов нам представляется как нельзя более своевременным и необходимым. Все сказанное объясняет высокую актуальность выбранной диссертантом темы, как в теоретическом, так и в практическом аспектах и предопределяет большой интерес к диссертации со стороны клиницистов, в частности хирургов.

Научная новизна.

В диссертации М.К. Мисриханова привлекают две принципиально важные позиции, убедительно заявленные соискателем.

Прежде всего, на наш взгляд, представляется абсолютно обоснованным заключение автора о том, что комбинация введения в просвет кишечника по назогастроинтестинальному зонду оксигенированной воды и в портальную венозную систему маглюмина натрия сукцинат, ципрофлоксацина и адеметионина, может явиться способом профилактики и лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с вторичным распространенным перитонитом.

Второе принципиальное положение диссертации М.К. Мисриханова нам представляется в научном обосновании использования в диагностике синдрома кишечной недостаточности при вторичном распространенном перитоните показателей специфических белков щелочной фосфатазы, кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови, в тонкокишечном химусе и в фекальной эмульсии и отдельных индикаторов перитонеальной допплеровской лазерной флюметрии.

Кроме того, автором предложен способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных вторичным распространенным перитонитом, на который получен Патент РФ № 2017115537 от 02.05.2017.

Полученные диссидентом результаты и выводы достоверны. Это обусловлено, во - первых, тем, что в работе применено помимо традиционных рутинных общеклинических и биохимических маркеров, удачное сочетание современных, объективных и высокоинформативных методов контроля за гомеостазом (иммунохимический анализ белков в сыворотке крови, в тонкокишечном химусе и в фекальной эмульсии; анализ перитонеальной микрогемо- и лимфоциркуляции методом лазерной допплеровской флюметрии; бактериологические исследования энтерального микробиома; электрогастроэнтерография).

Во - вторых, достаточным по объему (183 пациента, оперированных по поводу различных форм острой абдоминальной патологии, осложненной вторичным распространенным перитонитом и кишечной недостаточностью) материалом исследования.

В - третьих, использованием для обработки полученных результатов адекватных методов математической статистики, в том числе t-критерия Стьюдента - при сравнении

средних значений разных выборок; коэффициента ранговой корреляции Спирмена - при проверке гетероскедастичности случайных ошибок регрессионной модели; критерия Колмогорова-Смирнова - при числовом выборочном распределении близком к нормальному, критерия Уитни-Манна - при сравнении выборок с распределениями, далекими от нормального; критерия Краскелла-Уолиса - при проверке равенства медиан нескольких выборок.

Кроме того, соискателем получен патент «Способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом». Патент RU № 2648346 C1, МПК A61M 25/01, A61K 33/14, A61P 41/00 Заявка № 2017115537, 02.05.2017.

Практическая ценность.

Несомненным достоинством рецензируемой работы в практическом аспекте является снижение в результате использования в комплексной лечебной программе оригинальной схемы дифференцированного применения энтеральной антигипоксической терапии и эндопортальной терапии послеоперационной летальности у больных распространенным перитонитом, осложненным острой кишечной недостаточностью, с 16,3% до 11,3%.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу хирургических отделений ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3» г. Астрахани.

Полученные результаты нашли отражение в материалах учебных курсов при проведении лекций и практических занятий со студентами, клиническими ординаторами и врачами на кафедре общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 16 печатных работах, в том числе - в 4 статьях в журналах, индексируемых в международных базах SCOPUS и Web of Science, и в 5 статьях в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве науки и образования Российской Федерации. Кроме того, по теме диссертации соискателем получен 1 патент РФ на изобретение № 2017115537 от 02.05.2017.

Основные положения диссертации доложены на: выездном заседании регионального общества РОХ Республика Калмыкия (Элиста, 2016); V Съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017); V Межрегиональной научно - практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (п. Кетченеры, Республика Калмыкия, 2019); VI Съезде хирургов Юга России с международным участием, посвященным 100-летию со дня рождения член – корреспондента РАМН, профессора П. П. Коваленко (Ростов-на-Дону, 2019); VI Межрегиональной конференции с мастер-классом «Актуальные вопросы хирургии» (Элиста, 2019); XIII Съезде хирургов России (Москва, 2021); Информационно-практическом семинаре на базе БУ РК «Кетченеровская районная больница» (п. Кетченеры, Республика Калмыкия, 2022).

Оценка содержания работы.

Диссертация М.К. Мисриханова изложена на русском языке, построена по традиционному плану и состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, одной главы результатов собственных исследований. Завершает работу заключение, в котором кратко суммируются и обсуждаются основные полученные результаты. За ним следуют выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы, насчитывающий 249 научных публикаций, из них 158 отечественных, 91 - зарубежных источника. Диссертация изложена на 142 страницах, содержит 29 таблиц, 24 рисунка с графическими диаграммами.

Во *введении* убедительно обоснована актуальность разработки комплексной программы прогнозирования, диагностики и лечения синдрома кишечной недостаточности при вторичном распространенном перитоните с использованием таких направлений как лазерная допплеровская флюметрия; эндопортальная антигипоксическая терапия; изучение особенностей микробного пейзажа и энтерального патобиома.

Для достижения конкретной, четко сформулированной цели улучшения результатов лечения больных с вторичным перитонитом, осложненным синдромом кишечной недостаточности, автором логично выбран конкретный алгоритм действий, отраженный в пяти последовательно вытекающих друг из друга задачах: разработать способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с вторичным перитонитом, осложненным синдромом кишечной недостаточности; разработать алгоритм диагностики и прогноза течения синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом с использованием специфических белков щелочной фосфатазы и кишечной щелочной фосфатазы; провести сравнительный анализ показателей белков острой фазы и перитониальной лазерной допплеровской флюметрии в прогнозировании течения энтеральной недостаточности при вторичном перитоните; разработать новые подходы в комплексном лечении синдрома кишечной недостаточности с применением энтеральной антигипоксической терапии и эндопортальным введением лекарственных препаратов; провести сравнительную оценку различных способов лечения, коррекции синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом.

Первая глава традиционно посвящена *обзору литературы*, в котором диссертант успешно избежал очевидной опасности попытаться объять необъятное и «утонуть в море» материала по данной проблеме. Им выбраны несколько аспектов, имеющих непосредственное отношение к собственным исследованиям. Обзор литературы написан хорошим литературным языком и с интересом читается. В целом обзор литературы производит благоприятное впечатление, так как, во-первых, он убедительно обосновывает выбор цели и задач, которые поставил перед собой соискатель М.К. Мисриханов, а, во-вторых, свидетельствует о достаточной теоретической подготовке автора.

Вторая глава содержит подробный анализ массива клинических данных, общим числом 183 пациента, оперированных по поводу различных форм острой абдоминальной патологии, осложненной вторичным распространенным перитонитом и кишечной недостаточностью, которые находились под наблюдением диссертанта. В главе подробно представлены методики объективной оценки гомеостаза, которые включали в себя клинико-лабораторные, иммунохимические, биохимические, инструментальные, бактериологические и иммуногистохимические методы исследования, и методы статистической обработки полученных цифровых данных. По прочтении раздела становится ясным, что соискатель располагает вполне достаточным для обоснования выводов фактическим материалом, изученным с помощью современных методов контроля.

В *разделе 3.1. главы 3* автор прежде всего проанализировал результаты исследования щелочной фосфатазы и тонкокишечной изоформы щелочной фосфатазы в сыворотке крови, тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии у больных с острой патологией органов брюшной полости, осложненной вторичным распространенным гнойным перитонитом и кишечной недостаточностью. Как следует из материалов, приведенных в *разделе 3.1. третьей главы*, абсолютные (тонкокишечная изоформа щелочной фосфатазы в Ед/л) и относительные (отношение тонкокишечной изоформы щелочной фосфатазы к щелочной фосфатазе в %) цифры тонкокишечной изоформы щелочной фосфатазы свидетельствуют о повышении их во всех группах больных с острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости как до операции, так и в ранние сроки после операции.

Далее в *разделе 3.2 главы 3* диссертант провел анализ результатов антигипоксической и эндопортальной терапии у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости, осложненной вторичным распространенным перитонитом и синдромом кишечной недостаточности. Как следует из материалов, приведенных в *разделе 3.2 главы 3*, у всех пациентов с перитонитом и кишечной недостаточностью были отмечены ацидоз, гиперкалция и гипоксия. После введения оксигенированной воды происходило фиксировано быстрое уменьшение проявления гипоксии. Это, судя по материалам диссертации, сопровождалось повышением парциального давления кислорода в крови, взятой из брыжеечных и центральных вен.

В *разделе 3.3 главы 3* соискателем представлены результаты применения перitoneальной допплеровской лазерной флюметрии для прогнозирования кишечной недостаточности. Анализ представленного в этом разделе клинического материала свидетельствует о том, что отдельные индикаторы перitoneальной допплеровской лазерной флюметрии возможно использовать для прогнозирования синдрома кишечной недостаточности при вторичном распространенном перитоните.

Раздел 3.4 главы 3 посвящен анализу использования электрогастроэнтерографии для мониторинга лечения кишечной недостаточности. Подводя итоги этого раздела, следует признать, что в конечном итоге, эта методика может позволить сократить время нахождения зонда в просвете желудочно-кишечного тракта и уменьшить риск появления осложнений, связанных с его пребыванием.

В *разделе 3.5 главы 3* представлены результаты изучения энтерального люминального патобиома у больных вторичным распространенным перитонитом, осложненным синдромом кишечной недостаточности. Судя по данным автора, прогрессирование острой кишечной недостаточности у больных разлитым перитонитом приводит к формированию энтерального патобиома, характеризующегося снижением представительства сапрофитной микрофлоры, экспоненциальному росту патогенов и значительным увеличением антибиотикорезистентности.

Диссертация вполне логично завершается «*Заключением*», в котором соискатель, кратко резюмируя основные положения проделанной работы, достигнутые в результате решения поставленных задач и позволившие достичнуть цели исследования.

Текст всех глав диссертации отражает высокую эрудицию автора по важнейшим вопросам рассматриваемой проблемы.

Все поставленные перед собой задачи диссертант решил в полном объеме.

Выходы работы конкретны, обоснованы, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из анализа результатов проведенного исследования.

Практические рекомендации соискателя по использованию разработанных подходов к выбору прогностических, диагностических и лечебных методов оказания хирургической помощи больным вторичным распространенным перитонитом, осложненным синдромом кишечной недостаточности, логически вытекают из выводов, носят прикладной характер, заслуживают внимания клиницистов и могут быть использованы в учреждениях здравоохранения, занимающихся хирургическим лечением этой категории пациентов.

Автореферат и публикации адекватно отражают все основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по существу представленных в диссертационном исследовании материалов клинических исследований нет. Однако по ходу изучения диссертации у оппонента возникли некоторые вопросы:

Вопрос 1. Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок составляют существенную часть синдрома системной воспалительной реакции организма на инфекцию и в

обязательном порядке входят в классификационную схему диагностики перитонита В.С. Савельева с соавт. (2011). В то же время Ваша стратификация больных перитонитом по тяжести состояния, осложнениям, количеству операций и длительности лечения не предусматривает выделения ни синдрома системной воспалительной реакции организма, ни каких-либо форм (перитонеальной, холангиигенной, панкреатогенной, кишечной) абдоминального сепсиса. В связи с этим, хотелось бы узнать, чем это вызвано?

Вопрос 2. Анализ многочисленных мета-анализов показывает, что при развитии тяжелой кишечной недостаточности, абсолютно показан режим селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта. В то же время, в тексте диссертации нам не удалось найти информации о локальном (селективном) устраниении условно-патогенных бактерий и их токсинов из просвета желудочно-кишечного тракта. Как Вы можете это объяснить?

Заключение.

Диссертация Мисриханова Мисрихана Камилпашаевича «Прогнозирование, профилактика и современные методы лечения синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Топчиева Михаила Андреевича, по своей актуальности, новизне, практической значимости, обоснованности положений и выводов, современному научно - методическому уровню проведенного исследования и соответствуя материалам специальности 3.1.9 - «Хирургия», является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи - улучшения результатов хирургического лечения больных распространенным перитонитом с выраженным парезом желудка и кишечника, имеющей существенное значение для клинической хирургии, что соответствует критериям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 года № 1168 с изм. от 26.05.2020 года), которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Несомненно, автор Мисриханов Мисрихан Камилпашаевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 - «Хирургия».

Заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи
и симуляционной медицины
Центра медицины и фармации Высшей школы медицины
Института фундаментальной медицины и биологии
ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Заслуженный врач Российской Федерации и Республики Татарстан,
доктор медицинских наук, профессор, член-корр РАЕН

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18
тел.: (843) 2367892, факс (843) 2337814, email: medbiol@kpfu.ru,
aanisimovbsmp@yandex.ru

5 февраля 2024 года

