

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Бенсмана Владимира Михайловича о диссертационной работе врача Сифорова Руслана Владимировича: «Роль макролидов в комплексной терапии больных с инфекцией диабетической стопы (экспериментально-клиническое исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17- Хирургия

1. Актуальность темы исследования

Согласно прогнозу, количество больных сахарным диабетом (СД) возрастет в мире к 2035 г почти до 600 миллионов человек. Одновременно увеличится заболеваемость синдромом диабетической стопы (СДС), который в 30-80% случаев осложняет течение СД. Инфекция и ишемия стопы диабетика являются основными причинами нетравматических ампутаций нижних конечностей, укорочения продолжительности жизни, источником мучительных страданий, а также инвалидности и значительных издержек для общества. Проблема лечения гнойно-некротических осложнений сахарного диабета остается актуальной для клинической хирургии. Несмотря на значительные успехи в изучении медико-социальных аспектов СДС, снижения числа этого осложнения у больных сахарным диабетом не наблюдается. В среднем, у 70% больных СДС хирургическая инфекция прогрессирует. Успехи хирургического лечения гнойно-некротических осложнений диабетической стопы не сняли проблем, связанных с их антибактериальной терапией и иммунокоррекцией. Всё сказанное, а особенно последнее положение, подтверждает актуальность темы диссертации.

2. Содержание работы

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованных литературных

источников. Она изложена на 143 страницах машинописного текста, включает в себя 22 рисунка и 31 таблицу. Список литературы содержит 140 зарубежных и 51 источник опубликованных отечественных научных трудов. Большинство литературных источников датировано последними пятью годами. Работа состоит из двух частей, выполненных в два этапа. Сперва выполнено экспериментальное исследование на крысах с моделью аллоксанового диабета. Полученные в экспериментах положительные результаты лечения стандартизированных инфицированных ран кларитромицином, корректно привнесены в клинику. На втором, клиническом этапе работы, выполненном в дизайне проспективного рандомизированного исследования, выявлены не только антимикробные возможности кларитромицина, но и его неожиданное свойство положительно воздействовать на ослабленный сахарным диабетом клеточный иммунитет.

В I главе, содержащей обзор литературы, изложены основы клиники и патогенеза гнойной инфекции при диабетической стопе. Проанализированы современные, во многом противоречивые, подходы к антибактериальной терапии при этом осложнении СД. Освещены предпочтительные клинические эффекты антибиотиков группы макролидов. Показана не только антибактериальная эффективность макролидов, но и их не менее важные возможности стимулировать противовоспалительный цитокиногенез, взаимодействовать с нейтрофилами, а также разрушать биопленки, защищающие микроорганизмы от действия антибиотиков. Этот раздел литературного обзора, посвящённый малоизвестным сторонам применения макролидов, кроме своего прямого назначения, представляет немалый интерес для врачей многих специальностей.

Во II-й главе «Материалы и методы» дается описание модели экспериментального диабета и способа формирования стандартизированных ран у подопытных животных. Для объективизации скорости заживления раневых дефектов применялись планиметрические методы исследования. В полной мере описаны лабораторные и инструментальные методы исследования,

использованные для изучения антимикробных и ранозаживляющих свойств кларитромицина при аллоксановом диабете. Как в экспериментальной, так и в клинической части, для достоверной оценки антимикробного, и иммунокорректирующего воздействия кларитромицина, выполнялись современные методы бактериологического и иммунологического исследования. Проводилось изучение бактериального фагоцитоза с оценкой степени завершенности и активности оксидазной микробиоцидной системы нейтрофилов. Для этого выполняли цитологические исследования, а также постановку спонтанного и стимулированного NBT-теста.

Кроме того, в клинической части автор использовал ряд диагностических методик, необходимых для полноценного обследования пациентов с синдромом диабетической стопы: ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей, цитологического исследования раневых отпечатков, модифицированной шкалы невропатического дисфункционального счета. Выполнялось обследование больных эндокринологом и неврологом, необходимое для всестороннего суждения о форме, соответствия классификационным категориям и степени тяжести СДС.

Стремясь получить высокую достоверность проведенных исследований, автор широко использует методы математической статистики, в том числе и непараметрической.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Начиная с анализа экспериментальной работы, автор демонстрирует у экспериментальных животных результаты формирования аллоксанового диабета и стандартизированной широкой кожно-подкожноклетчаточной раны. Представлен микробный пейзаж кожных ран у крыс и процесс заживления раневых дефектов в зависимости от проводимой антибактериальной терапии с применением цитологического контроля. Изучение эффективности макролидов при сахарном диабете, с оценкой бактериального фагоцитоза по И.В. Нестеровой (1996) и NBT-теста, показало увеличение числа активно фагоцитирующих клеток, а также рост их поглотительной способности.

Учитывая, что при сахарном диабете снижаются показатели адгезии и фагоцитоза нейтрофилов, представляет интерес изучение этих функций в условиях дополнительной антигенной нагрузки с помощью стимулированного NBT-теста. Автор показал, что фагоцитарный ответ на дополнительную антигенную нагрузку штаммом 209 *Staphylococcus aureus* был более высоким у животных получавших макролиды, что говорит об их способности усиливать клеточный иммунитет, подавленный гипергликемией. В работе с клиническим материалом автор обосновывает разделение тематических больных на две группы наблюдений – основную и контрольную, в зависимости от того, принимали больные СДС кларитромицин, или нет. Доказана репрезентативность этих групп наблюдений по всем существенным показателям. Информативность цитологических исследований существенно возросла благодаря использованию автором дифференцированного анализа цитограмм раневых отпечатков по Д.М. Штейнбергу (1948).

Автор выполнил аналитическую часть работы по физикальной и инструментальной диагностике, а также по хирургическому лечению больных СДС в объеме, соответствующим её выполнения в отделении гнойной хирургии, являющемся клинической базой кафедры.

В четвертой главе автор приводит клинические, бактериологические и иммунологические результаты комплексного лечения больных по группам наблюдений, с применением кларитромицина и без его участия. Наряду с этим представлены ближайшие результаты хирургического лечения гнойно-некротических осложнений СДС с рассмотрением способов закрытия операционных ран.

Бактериологическими исследованиями ран показана более быстрая элиминация бактериального агента у пациентов основной группы, получавших кларитромицин. Цитологически, по данным снижения клеточного индекса, доказана противовоспалительная активность антибактериального препарата из группы макролидов. У больных основной группы наблюдений достоверно отмечено сокращение сроков, необходимых для подготовки операционной

раны к закрытию, а также снижение числа послеоперационных осложнений при наложении швов, выполнении пластики местными тканями и приживлении свободно пересаженного кожного трансплантата. Автор обоснованно ставит эти результаты в зависимость от применения кларитромицина, с его возможностями подавления инфекции, восстановления клеточного иммунитета и стимуляции репаративной регенерации. Заключительным этапом изложения представлены великолепные демонстрации лечения передней восходящей флегмоны голени и плантарной флегмоны стопы, закончившиеся выздоровлением с заживлением операционных ран первичным натяжением.

Таким образом, в работе была показана эффективность комплексной антибактериальной терапии с включением препарата группы макролидов, обладающего кроме бактерицидного свойства, иммуномодулирующим действием, способностью укорачивать период экссудации и ускорять тканевую регенерацию.

Полученные результаты подытожены в заключительной части четырёх глав диссертации и нашли завершающее обобщение в «**Заключении**», в шести пунктах «**выводов**» и в «**практических рекомендациях**». В этих разделах раскрыты ключевые моменты диссертационного исследования, соответствующие поставленным целям и задачам. Достоверность полученных результатов подтверждена методами доказательной медицины и достаточным объемом клинического материала.

3. Степень научной новизны представленной работы

Автором в опытах на животных выполнена комплексная оценка физикальных и цитологических особенностей течения раневого процесса в стандартизированных кожных ранах на фоне экспериментального диабета при антибактериальной терапии кларитромицином. Кроме того, выявлена функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови лабораторных животных в зависимости от применения изучаемых способов антибактериальной терапии. В клинике проведен анализ результатов

лечения пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы при включении в схему антибактериальной терапии препарата группы макролидов. Впервые доказано, что кроме антибактериального действия, кларитромицин восстанавливает угнетённый гипергликемией клеточный иммунитет и способствует ускоренному очищению и заживлению инфицированных ран у больных сахарным диабетом. Кроме того, включение в антибактериальную терапию кларитромицина достоверно снижает число нагноений закрытых швом операционных ран и способствует неосложнённому приживлению свободных кожных аутотрансплантатов. Вышеизложенные факты позволяют убедиться в новизне результатов исследования и являются подтверждением достоверной аргументации научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

4. Личное участие автора в получении изложенных результатов

Автором выполнено изучение большого объёма современной литературы, что позволило понять актуальность исследования и сформулировать его тему, определить цель и задачи, разработать методы осуществления НИР. Соискатель самостоятельно выполнил формирование модели аллоксанового диабета и экспериментально создал стандартизированную кожную рану. Он организовывал и принял ведущее участие в изучении историй болезни тематических больных и в оценке результатов их обследования. Автор систематизировал клинические наблюдения, провёл выбор методов исследования и интерпретации полученных данных. Принимал непосредственное участие в обследовании и лечении значительной части пациентов и в выполнении хирургических операций, которые производились согласно принятым в клинике установкам. Он самостоятельно анализировала научный материал, писал статьи, читал доклады. Учитывая вышесказанное, можно считать личный вклад соискателя в выполнение диссертационной работы весьма существенным.

5. Степень обоснованности научных положений, выводов, и практических рекомендаций диссертации

Основные положения, выводы и практические рекомендации, представленные соискателем, аргументированы и научно обоснованы. Их достоверность подтверждается приёмами доказательной медицины. Работа выполнена на достаточно большом клиническом (65 пациентов) и экспериментальном материале (75 лабораторных животных). Патогенетическая обоснованность применения макролидов при лечении СДС выявлена экспериментально и корректно использована в клинике с неизменно положительным лечебным результатом. На основе выполненной НИР составлены практические рекомендации, которые оказались востребованными. Выводы и практические рекомендации диссертации органично связаны с содержанием работы, они конкретны и сформулированы лаконично. Выводы полностью отвечают поставленной цели и задачам.

6. Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Р.В. Сифорова, внедрены в повседневную практику отделения гнойной хирургии ГБУ РО «ГКБСМП», а также используются в педагогической и научной работе кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Ряз ГМУ Минздрава России. Результаты диссертационного исследования, выполненного соискателем, понятны, доступны для воспроизведения и могут быть использованы в лечебной работе отделений гнойной хирургии любого уровня, тем более, что пероральные формы кларитромицина, допускают применение разработанного соискателем лечения и в амбулаторной практике. Лечебно-диагностические разработки Р.В. Сифорова, когда они будут применены в будущем, в комплексе с активной хирургической тактикой лечения гнойной инфекции, разработанной М.И. Кузиным, Б.М. Костючёнком, В.А. Карловым,

А.М. Светухиным и др., должны дать ещё более выразительные положительные результаты лечения СДС.

7. Сведения о полноте публикаций

Материалы диссертации доложены на III Международном конгрессе, посвященном 100-летию со дня рождения акад. М.И. Кузина «Раны и раневые инфекции» (Москва, 2016); I-й Межрегиональной конференции амбулаторной хирургии и стационарозамещающих технологий России «Реалии и будущее хирургии быстрого восстановления» (Рязань, 2016); VII Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017); XVII Международной конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2017); XXVII Российском симпозиуме с Международным участием «Калининские чтения» (Судак, 2017); III Международном конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» (Москва, 2017). Тезисы прочитанных докладов опубликованы в материалах конференций и конгрессов.

Кроме того, основные положения диссертации опубликованы в виде трёх статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ.

8. Соответствие содержания диссертации заявленной специальности.

Диссертационная работа врача Сифорова Руслана Владимировича «Роль макролидов в комплексной терапии больных с инфекцией диабетической стопы (экспериментально-клиническое исследование)» выполнялась, как составляющая, улучшающая результаты комплексной терапии СДС, основным методом лечения которого является хирургический. Автором выполнены оригинальные исследования в области диагностики и антибактериальной терапии СДС, которые достоверно улучшили результаты общепринятого хирургического лечения этой социально значимой патологии. Поэтому по

своему содержанию и назначению рецензируемая диссертация врача Р.В. Сифорова вполне соответствует паспорту специальности 14.01.17 – Хирургия.

9. Дискуссионные и отрицательные стороны работы.

Диссертация врача Р.В. Сифорова «Роль макролидов в комплексной терапии больных с инфекцией диабетической стопы» является серьезным научным трудом, насыщенным фактами, имеющими большое теоретическое и прикладное значение. Она содержит описание новых лечебно-диагностических методик и интересные научные обобщения. Вполне понятно, что такая работа не может быть принята без критического осмысливания, направленного на лучшее понимание и поиск истины. Тем более, что в работе имеются отдельные спорные суждения, не имеющие, однако, основополагающего значения.

- 1.** Профессионально описывая современные аспекты бактериологии, антибактериальной терапии, иммуногенеза, автор уделяет мало внимания клинической диагностике гнойных осложнений СДС. Хирургическая нозология, типичная для изучаемых диссертантом нейропатической и нейроишемической форм СДС хорошо известна, но соискатель избегает пользоваться терминологией, отражающей эту нозологию. В таблицах 19, 22, 25, 30, на рисунках 10 (стр. 83), 20 (стр. 106), 21 (стр. 109), в клиническом наблюдении №1 (стр.103) отсутствует нозологическая диагностика, а приводится принадлежность больных к формам СДС, или к выполненным хирургическим вмешательствам. Методика обследования больных, описанная во II главе на стр.47, не всегда включает в свой состав постановку диагноза. Такой подход, заслуживающий обсуждения, можно объяснить тем, что нозология не явилась предметом научных изысканий автора.
- 2.** Если хирургическое лечение СДС проводилось с позиций активной хирургической тактики, разработанной в институте им. А.В. Вишневского, как это сказано на стр. 91 в начале IV главы, операции должны были выполняться в виде *вторичной хирургической обработки* (ВХО) гнойника или гнойной раны. ВХО не может заключаться только во вскрытии или некрэктомии, как это

следует из раздела 2.2.1 на стр. 45 и содержания таблицы 22 на стр. 82. Вскрытием только начинают ВХО, а далее иссекают мёртвые и, по возможности, все поражённые воспалительно-дегенеративным процессом структуры соединительнотканного происхождения. Это необходимо чтобы с помощью ВХО превратить, в крайнем случае, приблизить, гнойную рану к ране контаминированной. После этого рану закрывают первичным, первично-отсроченным швом, или первично-отсроченным пластическим способом. Поэтому имеются основания полагать, что автор пользовался результатами классического метода лечения гнойной инфекции, строго привязанного к стадии раневого процесса, которым в настоящее время продолжают пользоваться ещё многие хирурги. Если применяя традиционную хирургию при лечении инфицированной стопы диабетика, авторские методы антибиотикотерапии дали весьма положительные результаты, то в перспективе, в сочетании с активной хирургической тактикой, эти результаты должны стать ещё более значимыми.

3. Стремясь к выяснению достоверности результатов НИР, соискатель использовал большой арсенал статистических исследований, включая непараметрические. Применяя более сложную статистику, нежели общеизвестный способ Стьюдента, следовало бы дать инструктивное описание использованных непараметрических приёмов, чтобы их мог понять читатель, мало искушённый в высшей математике. Следовало расшифровать употребляемые символы и константы, а таблицы строить в соответствие с требованиями ГОСТа. К сожалению, эти условия были выполнены с погрешностями, что затруднило понимание таблиц 13, 14, 15, 18, 19, 27, 28, 29 и особенно рисунков 14 и 15, без помощи квалифицированного математика.

4. В диссертации встречается не вполне корректное построение предложений (стр. 91, 98); ошибки (стр. 20, 28, 46, 59, 60, 78, 82, 83, 97, 102); описки (Стр. 32, 34, 52, 99) и спорные суждения (стр. 61, 76, 80, 87, 95, 101, 105, 109, 111, 120).

. Отмеченные в диссертационной работе недостатки устранимы. Основные замечания могут послужить предметом научной дискуссии. Во всяком случае,

ни одно из них не может снизить научную и практическую значимость чрезвычайно интересного труда и повлиять на правомерность основных положений диссертации.

10. Заключение

Диссертационная работа врача Сифорова Руслана Владимировича «Роль макролидов в комплексной терапии больных с инфекцией диабетической стопы (экспериментально-клиническое исследование)», по специальности 14.01.17. – хирургия, является квалификационной научно-исследовательской работой, выполненной самостоятельно, под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Федосеева Андрея Владимировича. В диссертационной работе разработан новый подход к актуальной проблеме использования многофункциональных возможностей макролидов для подавления гнойной инфекции, коррекции клеточного иммунодефицита, и противовоспалительного, ранозаживляющего эффекта при хирургическом лечении гнойно-некротических проявлений СДС. Совокупность выполненных Р.В. Сифоровым научных исследований и практических разработок можно квалифицировать, как новое решение актуальной медико-социальной задачи, направленной на обоснованное патогенетически лечение системных нарушений и локальной патологии нижних конечностей, вызванных сахарным диабетом и осложнённым течением СДС. Применение предложенной соискателем антибиотикотерапии с включением клотримазола, ускоряет как период экссудативной дезорганизации, так и течение репаративных процессов в очаге гнойного воспаления после выполнения его хирургической обработки. Результатом явилось достоверное снижение числа и тяжести послеоперационных осложнений, повышение тенденции к заживлению первичным натяжением и укорочение периода стационарного лечения. В силу вышеизложенного следует, что рецензируемое экспериментально-клиническое исследование имеет существенное значение для общей хирургии, гнойной хирургии, иммунологии, диабетологии, а также для нарождающихся центров оказания

специализированного лечения при осложнениях диабетической стопы. По своей актуальности, новизне, практической значимости, объему проведенных исследований, достоверности результатов, выводов и рекомендаций, диссертационная работа врача Р.В. Сифорова «Роль макролидов в комплексной терапии больных с инфекцией диабетической стопы (экспериментально-клиническое исследование)» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями, утверждёнными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - хирургия.

Официальный оппонент, профессор
кафедры общей хирургии ФГБОУ
ВО КубГМУ Минздрава России,
Заслуженный врач России,
Заслуженный деятель науки Кубани,
доктор медицинских наук, 14.01.17-Хирургия
профессор.

В.М. Бенсман

«6» августа 2018 г.

Адрес: 350063, г. Краснодар,
ул.Седина, 4. Тел.: (861)268-36-84;
+7-918-473-76-91.
E-mail: v.bensman@yandex.ru

