

УТВЕРЖДАЮ



Ректор ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России  
Академик РАН С.Ф. Багненко

*С.Ф. Багненко*

«1» ноября 2014 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России о научно-практической ценности диссертации Загородских Елены Борисовны «Показатели повреждения эндотелия и хирургическая тактика при остром панкреатите тяжелого течения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17-хирургия.

**Актуальность темы.** Высокая летальность при остром панкреатите (до 30%) обусловлена развитием септических осложнений. Крупные очаги ишемии и некроза железы вызывают чрезмерную активацию цитокиновой сети, системную воспалительную реакцию, определяющую вторичную диссеминацию возбудителей и генерализацию инфекции. Один из путей снижения летальности при таких состояниях видится в разработке новых методик своевременной оценки тяжести состояния при остром панкреатите и в поиске способов контроля над эффективностью лечебных мероприятий.

Особенно остро стоят проблемы оценки эффективности стартовой терапии, прогнозирования развития септических осложнений в первые дни заболевания (1-я неделя) и в конце 2-й в начале 3-й недели течения панкреатита, когда ухудшение состояния связано с инфицированием очагов некроза. Предложено множество предикторов тяжести течения панкреатита – это ферменты и секреты поджелудочной железы, цитокины, другие

медиаторы и ферменты организма, множество интегральных шкал оценки состояния, но все они имеют недостатки и не отвечают потребностям клиницистов.

Сохраняются разногласия по поводу хирургической тактики, видов и сроков оперативных вмешательств. По классическим представлениям инфицирование очагов некроза и соответственно гнойно-септические осложнения развиваются к концу 2-й недели и началу 3-й, тогда же начинают формироваться секвестры некротизированной ткани железы и окружающей клетчатки. Пациенты, оперированные в эти сроки, имеют значимо лучшие результаты, но выжидание отграничения очагов некроза нередко приводит к утяжелению сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН). Оперативное вмешательство в этих условиях может способствовать ухудшению состояния. При обширном некрозе поджелудочной железы инфицирование девитализированных тканей развивается быстрее, на 1-й, 2-й неделях заболевания. В таких случаях представляется целесообразным вмешательство в более ранние сроки с целью снижения эндотоксикоза и предотвращения развития ПОН. Для дифференцированного подхода к хирургической тактике предложены комплексы диагностических мероприятий, включающие визуализирующие методики, серологические маркеры, интегральные шкалы оценки тяжести состояния. Показатели разных методов при этом могут быть противоречивыми, малоинформативными. Тяжесть системной воспалительной реакции определяется функциональным состоянием эндотелия. Активация эндотелиальных клеток и их повреждение провоспалительными цитокинами приводит к усилению внутрисосудистого свертывания и к угнетению фибринолиза, что имеет прямое отношение к развитию полиорганной дисфункции. Своевременная оценка состояния эндотелия при остром панкреатите тяжелого течения может быть полезна для оценки состояния больного и эффективности проводимого лечения.

Цель диссертационной работы – совершенствование комплексной оценки тяжести состояния, прогнозирования осложнений и выбор хирургической тактики при остром панкреатите тяжелого течения с учётом показателей эндотелиальной дисфункции.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 01200800815.

**Научная новизна полученных результатов.** Установлено, у больных острым панкреатитом тяжелого течения уровень васкулярного эндотелиального фактора роста и количество десквамированных эндотелиоцитов достоверно выше, чем у здоровых людей. Между группой больных без септических осложнений и группой с септическими осложнениями не выявлено достоверных различий по уровню васкулярного эндотелиального фактора роста и количеству десквамированных эндотелиоцитов при однократном исследовании в первые 10 суток от начала заболевания.

При благоприятном течении острого панкреатита тяжелого течения выявлена прямая достоверная взаимосвязь уровня васкулярного эндотелиального фактора роста и времени от начала заболевания. Прогрессивное повышение концентрации этого фактора является признаком снижения тяжести состояния и регресса септических осложнений в первые 4 недели заболевания.

Обратная взаимосвязь тяжести системной воспалительной реакции и уровня васкулярного эндотелиального фактора роста в сыворотке крови выявлена у больных острым панкреатитом тяжелого течения с септическими осложнениями. Операционные характеристики определения уровня васкулярного эндотелиального фактора роста сыворотки крови, как способа прогноза исхода абдоминального сепсиса при остром панкреатите тяжелого

течения составили: чувствительность - 79,1%, специфичность - 72,7%. Метод оценки динамики изменения уровня васкулярного эндотелиального фактора роста предложен как точный и простой способ прогнозирования исхода абдоминального сепсиса, (патент на изобретение № - 2517523, опубликован 27.05.14г., бюллетень №15).

У пациентов с благоприятным течением острого панкреатита установлена обратная взаимосвязь количества десквамированных эндотелиоцитов со временем прошедшим от начала заболевания. Количество десквамированных эндотелиоцитов снижается в период со 2 по 19 сутки от начала заболевания.

При остром панкреатите тяжелого течения выявлена прямая достоверная связь отграничения очагов некроза и уровня васкулярного эндотелиального фактора роста сыворотки крови. Установлены операционные характеристики определения уровня васкулярного эндотелиального фактора роста для оценки процессов отграничения очагов некроза: чувствительность – 87,5%, специфичность – 81,8%.

**Научная и практическая значимость работы.** При оценке тяжести состояния пациентов с острым панкреатитом тяжелого течения исследование васкулярного эндотелиального фактора роста в динамике позволяет своевременно судить о прогрессировании эндотоксикоза и развитии септических осложнений, а также корректировать проводимую терапию.

Такой показатель, как количество десквамированных эндотелиоцитов, доступен определению в условиях районного стационара. Подтверждено, что отсутствие снижения количества десквамированных эндотелиоцитов в динамике свидетельствует о прогрессировании некроза и необходимости перевода пациента в специализированный стационар.

Для оценки тяжести системной воспалительной реакции и эффективности лечебных мероприятий предложено определять уровень васкулярного эндотелиального фактора роста у больных острым панкреатитом тяжелого течения с септическими осложнениями в динамике.

Снижение концентрации этого показателя свидетельствует об утяжелении состояния и развитии полиорганной недостаточности, служит неблагоприятным прогностическим фактором. На основании этих данных предложен способ прогноза исхода сепсиса при остром панкреатите тяжелого течения.

При выборе срока оперативного вмешательства рекомендовано ориентироваться на динамику изменения уровня васкулярного эндотелиального фактора роста. Установлено, что нарастание уровня васкулярного эндотелиального фактора роста в сыворотке крови свидетельствует о формировании ограничительного барьера вокруг очагов некроза, и позволяет обоснованно отложить оперативное лечение до стабилизации функций всех органов и систем, с последующим применением малоинвазивных методик хирургического лечения. Снижение концентрации этого фактора в сыворотке крови указывает на расширение зон некроза и нарастание тяжести сепсиса и полиорганной недостаточности, обосновывая необходимость в санационном вмешательстве.

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК РФ. Оформлены патент «способ прогноза исхода сепсиса» № - 2517523, опубликован 27.05.14г., бюллетень №15, и рационализаторское предложение № - 2611 от 20.03.2013г.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Диссертация Е.Б. Загородских имеет выраженную практическую направленность, выполнена на достаточном клиническом материале с использованием современных методов обследования, адекватным применением методов статистической обработки материала, корректной интерпретацией полученных результатов. Выводы диссертации логически вытекают из представленного фактического материала, соответствуют цели работы и поставленным задачам, отражают сущность исследования и являются важными для практической медицины.

Результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в практическую работу хирургических отделен. Основные научные положения диссертации рекомендованы к использованию при обучении студентов медицинских вузов и курсантов факультетов усовершенствования врачей.

Оптимизированная хирургическая тактика лечения больных острым панкреатитом в практическую деятельность второго хирургического отделения ГБУЗ ПК Пермской краевой клинической больницы. Материалы диссертационной работы используются при обучении врачей, ординаторов, интернов и студентов на кафедрах хирургии ФПК и ППС, госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности и замечания.**

Диссертация написана по традиционному плану. Методы обследования современны. Собственные результаты приведены в шести главах. Имеется обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Проведенная статистическая обработка материала, что убеждает в достоверности выводов. Работа хорошо иллюстрирована таблицами, рисунками, фотографиями. Автореферат отражает содержание диссертации, легко читается.

#### **Работа не лишена замечаний.**

1. В тексте диссертации и автореферата имеются отдельные повторения и единичные стилистические погрешности.
2. Хотелось бы видеть большее количество работ последних пяти лет.

Выявленные недостатки не носят принципиального характера, могут быть учтены Загородских Еленой Борисовной в данной работе и послужить примером дальнейшего изучения.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. Проводилось ли исследование уровня ПКТ в динамике, и если да, то выявлена ли его корреляция с показателями маркеров

эндотелиальной дисфункции у группы пациентов с септическими осложнениями?

2. Может ли являться уровень васкулярного эндотелиального фактора роста и десквамированных эндотелиоцитов диагностическим критерием для определения показаний к выполнению этапных некрсеквестрэктомий?

**Заключение.** Диссертация Загородских Елены Борисовны, соискателя кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России, «Показатели повреждения эндотелия и хирургическая тактика при остром панкреатите тяжелого течения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи хирургии – совершенствование комплексной оценки тяжести состояния, прогнозирования осложнений и выбор хирургической тактики при остром панкреатите тяжелого течения с учётом показателей эндотелиальной дисфункции. По своему содержанию, новизне и глубине проведенных исследований работа соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 предъявляемым к кандидатским диссертациям и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17-хирургия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании проблемной комиссии №6 “Хирургия и онкохирургия” и кафедры госпитальной хирургии №1 ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (протокол № 3 от «31» октября 2014 г.), утвержден единогласно.

Заведующий отделением  
неотложной хирургии  
доктор медицинских наук



А.Ю. Коротков

