

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего профессионального образования  
«Санкт-Петербургский государственный университет»  
Правительства Российской Федерации

Профессор

С.П. Туник

«22» 02 2015 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности  
диссертационной работы С.С. Мосояна «Роль и место антиоксидантной  
терапии, экстракорпоральных и оперативных методов детоксикации в  
лечении острого деструктивного панкреатита», представленной на соискание  
ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 –  
хирургия

Актуальность проблемы. На территории России острый панкреатит является сложнейшей медицинской и социальной проблемой, что связано с высокой частотой данного заболевания, его тяжелым течением, значительными финансовыми затратами на лекарственное и материальное обеспечение и ведение больных, нередкими летальными исходами и высокой вероятностью инвалидизацией пациентов. Уровень летальности определяется тяжестью течения заболевания: при мелкоочаговом панкреонекрозе, протекающем со средней степенью тяжести, он составляет 4–7% случаев, при среднеочаговом панкреонекрозе, текущем с тяжёлой и крайне тяжёлой степенью, – уже 50–75%. В зависимости от тяжести функциональной органной недостаточности летальность колеблется от 40% до 84–98%. В структуре летальных исходов от заболеваний органов брюшной полости деструктивные формы панкреатита занимают устойчиво 1-2 место. Достаточно часто острый панкреатит сочетается с углеводными нарушениями. Панкреонекроз осложняется патологией других органов как в

раннем, так и поздних периодах своего течения. Поздние постнекротические осложнения развиваются у двух третей пациентов. Термин «парапанкреатит», широко применяемый в отечественной литературе (Филин В.И., Костюченко А.Л., 1994; Вашетко Р.В. и соавт., 2000; Толстой А.Д. и соавт., 2003), не имеет определенных анатомических границ и не отражает детали поражения забрюшинной клетчатки при остром деструктивном панкреатите, в то время как учет закономерностей поражения различных ее отделов является важным при производстве некр- и секвестрэктомии. В данном направлении в недостаточной степени изучены топографо-анатомические особенности забрюшинной клетчатки, как основы развития гнойных осложнений панкреонекроза.

В литературе до сих пор нет окончательного представления о состоянии перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты на различных этапах ОДП; нет четкого представления о месте антиоксидантной терапии; нет единого мнения об эффективности воздействия различных методов эфферентной терапии и оперативных вмешательств на эти процессы. Не всегда оказываются точными прогностические критерии, клинико-лабораторные критерии, на которые можно было бы ориентироваться при проведении интенсивной терапии у тяжелых пациентов с панкреонекрозом.

Совокупность перечисленных проблем обусловила необходимость настоящего исследования.

#### **Формулировка цели, задач исследования, обоснованность методических подходов**

Цель исследования автор определил достаточно конкретно: Улучшить результаты лечения больных острым деструктивным панкреатитом путем совершенствования методов диагностики, консервативной терапии и показаний к оперативному лечению с учетом роли и места антиоксидантной терапии, экстракорпоральных и оперативных методов детоксикации на разных стадиях патологического процесса.

Задачи исследования соответствуют цели исследования. Автор решил выполнить: Изучение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в ферментативной, реактивной и стадии секвестрации; Проведение сравнительного анализа свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при различных формах острого панкреатита и разработку прогностических критериев в развитии деструктивных форм данной патологии; Исследование эффективности воздействия различных антиоксидантов на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему при деструктивном панкреатите. Наряду с этим автор определил место экстракорпоральных методов детоксикации в лечении панкреатита в его различных фазах и оценил их влияние на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. В собственно хирургическом разделе работы автор определил значимость клинико-лабораторных и иных диагностических методов в диагностике гнойных осложнений и разработал критерии для формирования показаний к своевременному оперативному лечению, изучил особенности распространения патологического процесса в забрюшинной клетчатке и разработал классификацию целлюлитов при панкреонекрозе. Была определена роль и место эндовидеохирургических и лапаротомных оперативных вмешательств на разных стадиях острого панкреатита, на основе которых разработан тактический алгоритм лечения больных в ферментативной, реактивной стадиях и стадии секвестрации.

#### **Наиболее существенные результаты, полученные автором, их новизна**

Разработана стратегия и тактика лечения больных на разных стадиях патологического процесса. Сформулированы показания к оперативному лечению и сроки их выполнения в ферментативной, реактивной и стадии секвестрации, протекающей как в асептических, так и в септических условиях с учетом современных лабораторных биохимических показателей.

Для этого были выявлены особенности состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в ферментативной (первые 5 суток от начала

заболевания) и реактивной (6–14-е сутки) стадиях и стадии секвестрации (свыше 2 недель). Доказано, что в ферментативной фазе острого панкреатита наблюдается резкое повышение перекисного окисления липидов в сочетании со снижением антиоксидантной защиты, что позволяет признать эту фазу как яркую модель окислительного стресса. Интенсивность этих процессов приближается к нормальным значениям при неосложненном течении к концу реактивной фазы. На стадии секвестрации, протекающей в асептических условиях, уровень свободнорадикальных процессов близок к нормальным значениям и умеренно повышается при септической секвестрации, что наряду с другими клинико-лабораторными данными может указывать на развитие гнойных осложнений. Установлено, что глутатионовая антиоксидантная защита у больных снижена на всем протяжении вплоть до выписки больных из стационара. Выявлена корреляция в интенсивности перекисных процессов и тяжести острого панкреатита, в связи с чем показатели малонового диальдегида и восстановленного глутатиона можно использовать в качестве дополнительных критериев в прогнозировании тяжести течения панкреатита и в качестве критериев для формирования показаний к антиоксидантной терапии.

Доказано, что использование плазмафереза в ферментативной фазе позволяет снизить интенсивность перекисных процессов, уменьшить критический уровень интоксикации и летальность в этом периоде, что существенно улучшает показатели работы хирургической службы. Установлено, что при геморрагических и смешанных панкреонекрозах с преобладанием геморрагического компонента некр- и секвестрэктомию становятся выполнимыми уже к концу реактивной фазы – на 10–12-е сутки от начала заболевания. Установлено, что на стадии септической секвестрации после вскрытия гнойных очагов и некр-, секвестрэктомию показан плазмаферез, снижающий уровень эндогенной интоксикации.

Определены структурные детали забрюшинной клетчатки, вовлекающиеся в патологический процесс при остром деструктивном

панкреатите, и определены основные пути распространения патологического процесса в зависимости от локализации и характера деструктивных изменений в поджелудочной железе. Разработана классификация целлюлитов в забрюшинном клетчаточном пространстве.

### **Научное значение работы**

Совокупность представленных автором многих клинических наблюдений, обобщений, логических умозаключений, статистических расчетов в рамках настоящего диссертационного исследования являет собой решение научной проблемы, имеющей важное значение для абдоминальной хирургии, которое графически представлено в виде лечебно-диагностического алгоритма для больных с тяжелым течением панкреонекроза, с учетом роли и места антиоксидантной терапии, экстракорпоральных и оперативных методов детоксикации на разных стадиях патологического процесса.

### **Практическое значение работы и рекомендации по использованию ее результатов**

Автором разработаны тактические алгоритмы в лечении больных в ферментативной, реактивной и стадии секвестрации. Им определены сроки проведения антиоксидантной терапии при лечении острого деструктивного панкреатита, систематизированы сроки, показания и противопоказания к экстракорпоральным методам детоксикации (плазмаферезу).

Диссертант сформулировал показания, уточнил сроки и содержание оперативного вмешательства в ферментативной, реактивной стадиях и стадии секвестрации; выявил основные факторы, определяющие развитие гнойных осложнений и предложил дифференцированный подход к антибактериальной терапии на ранней стадии острого панкреатита; разработал критерии, определяющие своевременные сроки оперативного

лечения гнойных осложнений.

Автором установлено, что на этапе эндовидеохирургического вмешательства в ферментативной фазе, при наличии серозного или геморрагического целлюлита для снижения риска развития забрюшинной флегмоны целесообразно активно дренировать зоны скопления экссудата в забрюшинной клетчатке; апробировал и внедрил способ вакуумной терапии в лечении острого деструктивного панкреатита на стадии септической секвестрации.

### **Конкретные рекомендации по практическому использованию результатов работы.**

Результаты выполненных исследований, практические рекомендации и выводы диссертации могут быть использованы в работе хирургических стационаров, отделений реанимации и интенсивной терапии, панкреатологических центров, при обучении студентов старших курсов и в медицинских учреждениях последипломной подготовки хирургов, реаниматологов, клинических ординаторов, интернов и аспирантов.

Личный вклад автора в исследование. Участие автора выразилось в определении основной идеи работы, осуществлении диагностических мероприятий, участии в операциях, послеоперационном ведении больных, ретро- и проспективном анализе историй болезней, статистической обработке полученных данных, разработке тактических алгоритмов в лечении больных на разных стадиях патологического процесса.

### **Структура диссертации, стиль изложения, основные выводы и рекомендации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Материал изложен на 234 страницах текста. Работа хорошо иллюстрирована (53 рисунка и 42 таблицы), что

облегчает восприятие материала и результатов исследования. Список литературы содержит 378 работ, 187 из которых – отечественные и 191 – иностранные.

В 1-й главе диссертации представлен обзор литературы, в котором всесторонне проанализированы работы зарубежных и отечественных исследователей по изучаемой проблеме. Рассмотрена теория аутолиза поджелудочной железы и стадии патологического процесса при остром деструктивном панкреатите. Дана характеристика процессов перекисного окисления липидов, описано значение свободнорадикального окисления в патогенезе острого панкреатита. Приведены сведения об антиоксидантной системе организма и возможных путях ее активирования, способах коррекции свободнорадикального окисления при остром панкреатите. Даны понятия о ферментных и неферментных антиоксидантах. Автор показал значение и принципы консервативного лечения острого деструктивного панкреатита. Им представлены принципы оперативного лечения острого деструктивного панкреатита в ферментативной фазе и в фазе секвестрации. Показаны основные вопросы, требующие дальнейшего изучения.

Во 2-й главе представлены материалы и методы исследования. Достаточно подробно дана общая характеристика пациентов, описаны принципы формирования групп. Представлены методы оценки тяжести острого панкреатита, классификация острого деструктивного панкреатита по характеру морфологических изменений и распространенности процесса по поджелудочной железе, анатомические и топографо-анатомические особенности поджелудочной железы и окружающих фасциально-клетчаточных пространств. Дана информация о клинико-лабораторных методах исследования, применявшихся при обследовании больных. Описана методика выполнения плазмафереза, показания и противопоказания к нему. Завершается раздел описанием статистических методов, использованных при обработке полученных данных.

В 3-й главе «Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при остром деструктивном панкреатите» отражены в динамике показатели активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы: было выявлено снижение уровня восстановленного глутатиона на протяжении всего периода течения острого деструктивного панкреатита и различная по своей интенсивности активация процессов перекисного окисления липидов. Наибольшая активность ПОЛ наблюдается в ферментативной фазе, достигая максимальных значений к 3-м суткам от начала заболевания с последующим постепенным снижением, приближающимся к нормальным показателям только на стадии секвестрации, протекающей в асептических условиях. Автор показал, что высокая интенсивность перекисного окисления липидов, протекающего на фоне угнетения антиоксидантной защиты, коррелирует со степенью тяжести острого панкреатита, что определяет важную роль свободнорадикальных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов в патогенезе развития деструктивных форм острого панкреатита.

В 4-й главе «Лечение больных острым деструктивным панкреатитом в ферментативной фазе» подробно рассмотрены возможности консервативной терапии и хирургического лечения в ферментативной фазе острого панкреатита. Авторы считают, что в основе патогенеза ферментативной фазы деструктивного панкреатита лежит не только генерация ферментов, активация ПОЛ, но и выброс в кровоток медиаторов воспаления: интерлейкинов, биогенных аминов, кининов, других биологически активных веществ из эндотелиоцитов, поврежденных в зоне деструкции, и из мигрирующих в очаг иммунокомпетентных клеток. Поэтому эту фазу деструктивного панкреатита можно характеризовать как фазу «метаболического взрыва», результатом чего являются системные нарушения микроциркуляции, депонирование жидкой части крови в интерстиции и забрюшинной клетчатке, снижение объема циркулирующей крови и венозного возврата крови с исходом в острую сердечно-сосудистую



недостаточность, вплоть до панкреатогенного шока. Именно поэтому в основе алгоритма комплексного лечения тяжелых больных деструктивным панкреатитом лежит детоксикация. Автор подробно анализирует возможности плазмафереза с учетом данных перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы и результаты антибактериальной терапии. Анализ осуществлялся у больных с механической желтухой, с парезом желудочно-кишечного тракта. Основным содержанием оперативного вмешательства в раннем периоде является удаление токсичного экссудата из серозных полостей и забрюшинной клетчатки как одного из главных источников эндогенной интоксикации при деструктивном панкреатите. По лечебному эффекту эту процедуру автор рассматривает как один из важных способов снижения интоксикации. Таким образом, в раннем периоде развития панкреатита основными задачами оперативного лечения являются: эвакуация токсичного экссудата и устранение желчной гипертензии. Предпочтение на ранней стадии ОДП отдается активной, но малоинвазивной хирургической тактике. Эти задачи автор решает путем эндовидеохирургических вмешательств, по показаниям, с дренированием желчевыводящих путей, эндоскопической папиллотомии и литэкстракции.

В 5-й главе «Лечение больных острым деструктивным панкреатитом в реактивной фазе» показано, что в реактивной фазе, охватывающей в среднем 6–14 суток от начала заболевания, интоксикация на фоне лечения уменьшается, воспаление стихает, о чем свидетельствует динамика лейкоцитов в периферической крови при неосложненном течении и показатели ПОЛ. Автор доказывает, что лечение в этой фазе должно быть консервативным. Оперативное лечение должно производиться только в случаях тяжелой эндогенной интоксикации с наличием жидкостных скоплений в зоне поджелудочной железы и (или) сальниковой, и (или) брюшной полости, и (или) забрюшинной клетчатке, а также при наличии признаков нагноения. При геморрагических или смешанных панкреонекрозах с преобладанием геморрагического компонента некрэктомия уже выполняема

к концу реактивной фазы. Данные рекомендации вошли в тактический алгоритм ведения больных в реактивной фазе острого панкреатита.

В 6-й главе «Лечение больных острым деструктивным панкреатитом на стадии секвестрации» автор сообщает, что наибольшие трудности в лечении больных на этой стадии наблюдаются в случаях, если она протекает в септических условиях. В этой ситуации важнейшим вопросом оказывается время, когда необходимо своевременно оперировать больных в данном периоде, что особенно касается больных с деструктивным панкреатитом, перенесших лапароскопические вмешательства в ферментативной фазе, поскольку на фоне дренирования и современной антибактериальной терапии гнойные осложнения протекают со стертой клинической картиной. На этом фоне антибактериальная терапия часто дает временный эффект, в том числе, после смены антибиотика. Температура и интоксикация снижаются, а затем вновь нарастают. Последующая смена антибиотиков часто сопровождается аналогичным эффектом, хотя сохраняется гнойное отделяемое по дренажам, что свидетельствует о продолжающемся расплавлении очагов некрозов, и в настоящее время не существует надежных критериев, определяющих показания к их своевременному оперативному лечению. Длительное гнойное отделяемое по дренажам при неудаленном секвестре истощает больного, удлиняет сроки проведения дорогостоящей консервативной терапии, увеличивает сроки пребывания в стационаре и летальность. Была применена вакуумная терапия секвестральных полостей аппаратом «Супрасорб CNP P1» с хорошими показателями.

На основании собственного значительного опыта и логики суждения автор разработал критерии, позволяющие определить оптимальные (своевременные) сроки оперативного вмешательства. К одному из главных критериев отнесено наличие жидкостного компонента в брюшной полости, и (или) в сальниковой сумке, и (или) в забрюшинном пространстве.

В данной главе представлены закономерности развития и распространения гнойно-некротического процесса в забрюшинной клетчатке в зависимости от его исходной локализации в поджелудочной железе. С целью определения основных путей распространения патологического процесса при деструктивном панкреатите автором проанализировано поражение различных отделов забрюшинной клетчатки. При этом установлено, что заинтересованность того или другого ее отдела зависит от локализации очага деструкции в поджелудочной железе и характера ее некроза. Так, при тотальном крупноочаговом геморрагическом панкреонекрозе в патологический процесс вовлекаются практически все отделы примыкающих к поджелудочной железе жировых клетчаточных пространств.

Во всех главах приводятся результаты собственных наблюдений. Также в этих главах даются описания клинических случаев. Полученные результаты подвергнуты статистическому анализу.

Обсуждение результатов исследования происходит в главах и заключении диссертации, в которых собственные данные сравниваются с результатами подобных исследований отечественных и зарубежных авторов. Работа завершается выводами, которые раскрывают суть работы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации конкретизируют прикладное и научное применение полученных в исследовании результатов.

Положения автореферата соответствует содержанию диссертации.

В работе выявлены некоторые недостатки в ее оформлении.

В большой и подробной главе «Материалы и методы» наряду с многими клиническими и методическими сведениями даны только основные цифры анализируемых больных – 350 человек, из которых 78 – пролечены консервативно, а 272 – хирургически. Остальные цифры по видам лечения и анализа материала приходится искать по отдельным главам и их удается

найти. Не удалось уточнить количество больных с механической желтухой, хотя, судя по тексту, группа была немаленькая. В 6-й главе нечетко представлена цифра оперируемых больных в стадии секвестрирования и т.д.

При статистическом анализе использовалось устаревшее программное обеспечение. Не указано, по какой формуле рассчитывался индекс лейкоцитарной интоксикации (по Кальф-Калифу или иному автору?).

В положении №3, выносимом на защиту, и в выводе №7 говорится о показаниях к антибактериальной терапии, а в задачах исследования этого вопроса нет.

В выводах нет ответа на поставленную задачу №7 «Изучить особенности распространения патологического процесса и разработать классификацию целлюлитов», хотя в главе 6 это сделано подробно с рисунками.

Также в выводах не описан разработанный автором «тактический алгоритм в лечении больных в ферментативной, реактивной и стадии секвестрации», хотя им ставилась такая задача №8. Реально в диссертации данный алгоритм представлен.

Отдельные выводы звучат как практические рекомендации.

Все приведенные замечания ни в коей мере не снижают ценность представленной работы, которая является большим научным и добросовестным трудом.

Вопрос: Как автор трактует понятия «геморрагический и жировой панкреонекроз», которые не используются в международных классификациях острого панкреатита? В какой мере эти понятия необходимы автору для объяснения собственной позиции?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мосояна Саркиса Семеновича «Роль и место антиоксидантной терапии, экстракопальных и оперативных методов детоксикации в лечении острого деструктивного панкреатита», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора А.И. Шугаева, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы лечения больных с тяжелым течением острого панкреатита, имеющей важное значение для здравоохранения в целом и хирургической службы России в отдельности. Большое количество больных на протяжении всех фаз патологического процесса - панкреонекроза, комплекс современных методов исследования вполне достаточны, надежны и позволяют делать соответствующие выводы. Диссертация содержит материалы, имеющие несомненное значение для практического здравоохранения и для теоретической медицины. Достоверность, обоснованность и практическая значимость результатов исследования не вызывают сомнения.

Диссертационная работа Мосояна Саркиса Семеновича по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.17 – хирургия.

Отзыв составлен доктором медицинских наук Кащенко В.А. и доктором медицинских наук Варзиным С.А.

Отзыв о диссертационной работе С.С. Мосояна заслушан и обсужден на заседании кафедры факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, протокол № 1 от «27» января 2015 года.

Заведующий кафедрой факультетской хирургии доктор медицинских наук

В.А. Кащенко

2015 г.



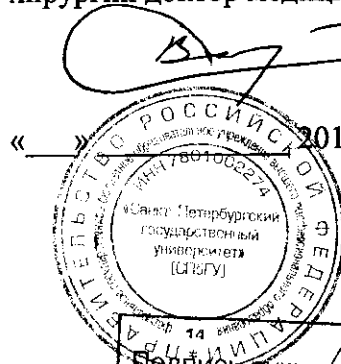
Подпись руки Кащенко  
 Векстера Анастольевича

**УДОСТОВЕРЯЮ**  
 Ведущий специалист по кадрам  
Смирн Н.Ю. Крюкова  
 «19» февраля 2015 г.

Профессор кафедры факультетской хирургии доктор медицинских наук

С.А. Варзин

« » 2015 г.



Подпись руки Варзин  
 Сергея Александровича

**УДОСТОВЕРЯЮ**  
 Ведущий специалист по кадрам  
Смирн Н.Ю. Крюкова  
 «19» февраля 2015 г.