

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности
федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный
медико-хирургический Центр имени
Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук

Пулин А.А.

«02» 10 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-
практической значимости диссертации Халеева Ивана Александровича «Пути
коррекции эндотелиальной дисфункции при роже с сепсисом»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.9 - Хирургия (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Работа И.А. Халеева посвящена актуальной проблеме гнойной хирургии – лечению тяжелых форм рожи, осложненных сепсисом. По данным литературы заболеваемость рожей остается высокой и не имеет тенденции к снижению в последние годы как в России, так и за рубежом. При наличии некротических форм заболевания или развитии гнойных осложнений показано хирургическое лечение с дальнейшим местным лечением раневого процесса, которое становится длительным и трудоёмким, а также требующим различных инновационных подходов. Отмечено, что у 48% с тяжелыми формами рожи возникает сепсис, походы к лечению которого остаются одной из нерешенных проблем хирургической инфекции. Именно поэтому поиски методов

комплексного лечения пациентов с высоким риском развития сепсиса и определением путей воздействия на данный патологический процесс являются на сегодняшний день весьма актуальными.

Ведущим звеном развития воспаления и системной воспалительной реакции является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Эндотелиальные клетки способны под действием цитокинов продуцировать на своей поверхности молекулы сосудистой адгезии, регулирующие процессы воспаления. Оценка состояния эндотелия возможна путем определения гипо- и гиперпродукции молекул сосудистой адгезии, что в сопоставлении с клинической картиной может являться маркером развития местных и общих осложнений хирургической инфекции.

Таким образом, актуальной как в научном, так и в практическом отношении представляется задача определения уровня свободных сосудистых молекул адгезии (ССМА) в качестве раннего маркера формирования органических дисфункций при роже.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и практических рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

Проведен анализ медицинских карт пациентов с рожей, лечившихся в ГУЗ «Саратовская государственная клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского» и ГУЗ «Саратовская государственная клиническая больница №6 им. В.Н. Кошелева» в период с 2008 по 2021г. Пациентам проводилось лечение в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению хирургической инфекции мягких тканей. В основной группе в комплекс лечения было включено направление коррекции эндотелиальной дисфункции. Проведена оценка проведенного лечения. Используемые статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных.

Научная новизна исследования

Основные результаты работы являются новыми и состоят в следующем. Произведено изучение содержания свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin при различных формах рожи в сопоставлении с тяжестью проявления заболевания у больных рожей. Установлено, что тяжесть ЭД соответствует тяжести и прогрессированию органной недостаточности при сепсисе у данной группы пациентов, опережая рутинные клинико-лабораторные методы. Доказана клиническая эффективность применения МОФФ в коррекции воспалительного и отеочного компонента при эндотелиальной дисфункции у больных с тяжёлыми формами рожи, осложненными септическим процессом.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Практическая значимость диссертационной работы очевидна и не вызывает сомнений.

Установлено, что при наличии 3 и более признаков синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) без органных дисфункций в момент поступления и некротических формах инфекции пациенты должны рассматриваться как потенциально септические, с лечением по соответствующим стандартам с использованием направления эндотелиопротекции. В момент поступления целесообразно проводить анализ ССМА, при повышении уровня sE-selectin до 770нг/мл или sVCAM-1 более 1400 нг/мл целесообразно лечение пациента в условиях палаты интенсивной терапии (ПИТ). Также при уровне sVCAM-1 более 1400 нг/мл у пациента с клинически купированными признаками синдрома системного воспаления в ближайшие сутки с вероятностью 93% будут регистрироваться поздние органые дисфункции, что требует «внепланового» дообследования больного согласно протоколу SOFA.

Практические рекомендации, сформулированные по результатам работы, могут быть применены в отделениях гнойной хирургии.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов, внедрение результатов диссертации

Полученные автором результаты исследования внедрены в практическую работу отделений хирургических инфекций ГУЗ «СГКБ №6 им. В.Н. Кошелева» г. Саратова, ГАУЗ ЭГКБ №1 г. Энгельса, а также в учебный процесс ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 3 опубликованы в журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве образования и науки РФ. Результаты работы также представлены на научных конференциях регионального и общероссийского уровней.

Оформление и содержание диссертации

Диссертация построена традиционно, содержит введение, обзор литературы, материалов и методов исследования, главу собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель. Все материалы изложены на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами и рисунками.

Во введении сформулированы основная цель, задачи, положения выносимые на защиту, личный вклад автора в исследование. Определена актуальность и практическая значимость научной работы.

Первая глава содержит обзор 101 отечественного и 69 иностранных источников. В первом разделе отражена распространенность стрептококковой

инфекции в хирургии. Отмечается, что стрептококковая инфекция может проявляться как в виде различных вариантов некротизирующей инфекции, так и в виде типичных поверхностных поражений кожи и мягких тканей. Последний вариант встречается чаще, а в структуре больных гнойно-септических отделений одной из самой многочисленной групп остаются больные с различными формами рожи.

Во втором разделе подробно рассматривается классификация и патогенез рожи. Учитывается поражение лимфатического аппарата при данном заболевании и развитие явлений прогрессирующей лимфовенозной недостаточности. В дальнейшем после перенесенного лимфангита происходит облитерация части лимфатического русла, разрушается клапанный аппарат терминальных лимфатических капилляров, что приводит к развитию или утяжелению лимфедемы, увеличивает риски рецидива и тяжесть стрептококковой инфекции.

В третьем разделе представлены современные взгляды на проблему сепсиса. С современных позиций сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации. Таким образом устранено разделение понятий «сепсис» и «тяжелый сепсис». Кроме того, с позиции современной концепции сепсиса в рамках органной дисфункции даже при купировании ССВР у пациентов с гнойным процессом прогресс органной недостаточности рассматривается как сепсис с поздней органной дисфункцией и требует коррекции проводимого лечения.

Четвертый раздел посвящен роли и месту эндотелиальной дисфункции в развитии воспаления и органной недостаточности. Эндотелий сосудов представляет собой гормонально-активную ткань. Он отвечает за рост и пролиферацию сосудистых клеток, тромбоз и фибринолиз, тромбоцитарную и лейкоцитарную адгезию, сосудистую проницаемость и играет

фундаментальную роль в регуляции тонуса сосудов, являясь многофункциональной метаболически-активной структурой сосудистой стенки. При этом в клинической практике определенное значение приобретает свойство клеток эндотелия продуцировать цитокины и адгезивные молекулы (селектины, молекулы адгезии семейства иммуноглобулинов и интегрины), регулирующие процессы воспаления. Приведены основные семейства молекул межклеточной адгезии и намечен выбор ССМА ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, как маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД), определяющих тяжесть воспалительного ответа и эффективности проводимого лечения в группе больных с тяжёлыми формами рожи.

Во второй главе дается подробное описание характеристик пациентов разделенных на группы в зависимости от подходов к лечению. Подробно освещены лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Диссертационное исследование произведено на базах кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России ГУЗ «Саратовская государственная клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского» и ГУЗ «Саратовская государственная клиническая больница №6 им. В.Н. Кошелева». Всего в исследование включено 146 пациентов гнойных хирургических отделений. Описаны критерии включения и исключения пациентов. Сформированы 2 клинические группы и группы сопоставления. Основную группу составили 50 пациентов, лечение которых проводилось по разработанному автором методу. 76 пациентов, получивших лечение согласно Национальным клиническим рекомендациям по лечению гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей, включены в группу сравнения. Группы были сформированы методом типологического отбора по основному признаку – тяжёлое течение рожи. Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим формам, сопутствующей патологии, срокам от начала заболевания до момента поступления в стационар

и локализации патологического процесса. Статистически значимых различий по всем сравниваемым параметрам выявлено не было.

Описаны методы обследования пациентов, включающие местные и общие проявления заболевания. Особым образом внимание уделялось отеку конечности и длительности его сохранения, как одного из факторов возникновения и распространения некроза. При оценке общего состояния отмечалось наличие лихорадки, как одного из основных проявлений ССВР, а также распределение пациентов с учетом критериев по шкале SOFA.

С целью лабораторной диагностики эндотелиальной дисфункции были выбраны методики определения sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin методом твердотельного иммуноферментного анализа. Забор крови осуществляли у пациентов в определенные сроки: при поступлении, после купирования основного симптома системного воспаления – фебрильной температуры (3-6 сутки после госпитализации – 10-14 сутки с момента заболевания), перед выпиской.

Хирургическое лечение проводилось у 34 пациентов. При выполнении операции основным принципом считалось удаление только явно нежизнеспособных тканей. При последующем формировании некроза, он удалялся во время проведения перевязки (этапная некрэктомия). Кроме этого, у большинства пациентов регулярно проводился туалет ран с растворами антисептиков, водорастворимых мазей, ферментных препаратов и различных раневых покрытий.

Общее лечение пациентов проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей. Оно включало антибактериальную, противовоспалительную, инфузионную, дезинтоксикационную терапию, препараты улучшающие реологические свойства крови.

В 4 разделе главы подробно описан выбор препарата для коррекции эндотелиальной дисфункции. Следует отметить, что с целью обоснования

применения направления лечения учитывалась патоморфология рожи, при которой развивается и прогрессирует лимфовенозная недостаточность. Рассмотрены основные препараты, используемые для коррекции эндотелиальной дисфункции, такие как статины и фибраты, ингибиторы ангиотензина, сулодексид. При этом выбор был остановлен на последней группе препаратов.

В заключительном разделе главы описаны методы статистического исследования.

В главе 3 «Результаты коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов» проводится сравнительный анализ содержания ССМА в сопоставлении с тяжестью проявления системной воспалительной реакции и сепсиса в основной группе и группе сравнения. Кроме того, оценивается эффективность введения в схему лечения коррекции ЭД на основании местных и общих признаков хирургической инфекции, включая признаки органной недостаточности. Материал представлен в многочисленных таблицах с подробным описанием и сопровождается клиническими примерами. Для оценки ЭД проведено ранжирование пациентов по степени тяжести состояния: ССВР, SOFA до 6 баллов и 6 и более баллов (как самые тяжелые проявления органных дисфункций). Производилось определение ССМА в установленные сроки, при этом полученные результаты свидетельствовали не только о физиологической активации эндотелия в процессе инфекционного воспаления, но и о тяжелой ЭД при ССВР. Развитие у пациента органных дисфункций (сепсиса согласно последней концепции) характеризуется более тяжёлыми проявлениями повреждения эндотелия. Кроме того, анализ результатов показывает, что явления дисфункции эндотелия сохраняются, несмотря на купирование клинических проявлений заболевания, в первую очередь сохраняется высокий уровень молекул стойкой адгезии sICAM-1 и sVCAM-1. У септических пациентов изучаемые показатели при выписке также достоверно выше, чем у пациентов, имевших лишь клинические проявления ССВР.

Для оценки значимости ССМА в диагностике органных дисфункций выполнено построение ROC-кривых. Полученные данные показали, что sE-selectin и sVCAM достоверно свидетельствуют о развитии органных дисфункций.

На фоне включения в схему лечения коррекции ЭД у пациентов основной группы отмечена положительная динамика как местных, так и на общие проявления заболевания. У пациентов основной группы быстрее уменьшался отек конечности, что отразилось в уменьшении кратности проводимого хирургического лечения. В основной группе оперировано 8 пациентов. Кроме того, отмечалась положительная динамика в лабораторных показателях содержания ССМА. При выписке достоверные различия в уровне ССМА (от условной нормы) отмечаются при исследовании содержания sVCAM-1 в группе пациентов с тяжелой органной недостаточностью. При этом остальные показатели находятся в пределах нормальных значений.

Также показано, что в основной группе не было ни одного пациента с признаками поздних органных дисфункций.

В главе 4 «Обсуждение результатов лечения (заключение)» автором проводится итог исследования. Сформулировано заключение, что определение содержания ССМА отражает тяжесть проявления системной воспалительной реакции и органной недостаточности. Рассчитаны пороговые значения уровня ССМА, являющиеся предиктором развития ранних и поздних органных дисфункций, опережающие рутинные клинико-лабораторные показатели на 24-48 часов.

Включение в схему лечения коррекции эндотелиальной дисфункции положительно отражается как на местных, так и на общих проявлениях заболевания и позволяет успешно корригировать явления эндотелиальной дисфункции: предотвратить развитие поздних органных дисфункций, нормализовать уровень ССМА по развитию клинического выздоровления достоверно улучшить динамику местного воспаления и купировать отёк конечности.

Выводы диссертационного исследования соответствуют задачам и четко сформулированы.

Практические рекомендации понятны и могут быть применены в здравоохранении.

Автореферат диссертации соответствует требованиям ВАК, полностью раскрывает суть научного исследования.

Научное исследование носит законченный характер. Принципиальных замечаний по сути проделанной работы нет. Диссертация заслуживает положительной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Халеева Ивана Александровича «Пути коррекции эндотелиальной дисфункции при роже с сепсисом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – хирургия, является законченным, самостоятельным научно-квалификационным исследованием. Научная работа полностью соответствует требованиям Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №723 от 30.07.2014, №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.0.2017, №1168 от 01.10.2018, №426 от 20.03.2021, №1539 от 11.09.2021, №1690 от 26.09.2022, №101 от 26.01.2023) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Халеев Иван Александрович, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. – Хирургия.

Отзыв о диссертационной работе И.А. Халеева обсужден на совместном заседании сотрудников кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций и кафедры хирургии с курсом хирургической

эндокринологии Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 54 от « 28 » сентября 2023 года.

Заведующий кафедрой хирургии с
курсом хирургической эндокринологии,
ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор

 Юрий Михайлович Стойко

Подпись д.м.н., профессора Ю.М. Стойко заверяю:
Ученый секретарь ректората ИУВ
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
д.м.н., профессор



 Сергей Анатольевич Матвеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70

8(499)464-03-03, e-mail: info@pirogov-center.ru, https://www.pirogov-center.ru.

17.10.2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение

**Национальный
медико-хирургический Центр
имени Н.И. Пирогова**

(ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, дом 70
тел. +7 (499) 464-49-54, +7 (495) 465-33-55,
факс +7 (495) 465-09-52, e-mail: info@pirogov-center.ru
ОКПО 55246260 ОГРН 1027700077668
ИНН/КПП 7733108569/771901001

Председателю диссертационного
совета 21.2.005.03 при ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России
д.м.н., профессору

Дмитриенко С.В.

№ _____
на № б/н от 28.08.2023

400066, г. Волгоград, площадь
Павших борцов, д. 1.

О согласии выступить
в качестве ведущей организации

Уважаемый Сергей Владимирович!

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие выступить в качестве ведущей организации для определения научной и практической ценности и представить отзыв на диссертационную работу Халеева Ивана Александровича на тему «Пути коррекции эндотелиальной дисфункции при роже с сепсисом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки).

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, и направлен в диссертационный совет 21.2.005.03 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Заместитель генерального директора
по научной и образовательной деятельности



А.А. Пулин

Лично
8-(499)-463-00-00 (14-85)

при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Халеева Ивана Александровича «Пути коррекции эндотелиальной
дисфункции при роже с сепсисом»
по специальности: 3.1.9. — хирургия (медицинские науки)

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Полное наименование: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации</p>	<p>Генеральный директор Карпов Олег Эдуардович Академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность</p>	<p>Заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности Пулин Андрей Алексеевич кандидат медицинских наук</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Стойко Юрий Михайлович Доктор медицинских наук, Медицинские науки Специальность 3.1.9. — Хирургия Заведующий кафедрой хирургии с курсом хирургической эндокринологии</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Эндотелий как мишень патологического воздействия вирусной инфекции / Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г.// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2022. Т. 17. № 2. С. 11-16. 2. Успешное лечение пациента с глубокой распространенной флегмоной мягких тканей левого плеча методом управляемого отрицательного давления./ Левчук А.Л., Стойко Ю.М., Сысоев О.Ю. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2022. Т. 17. № 4. С. 153-155. 3. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении пациентов с раневой инфекцией / Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Сысоев О.Ю.// Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 2 (48). С. 8-14. 4. Применение метода локального отрицательного

	<p>давления в лечении пациентов с инфицированными сетчатыми эндопротезами после герниопластик / Левчук А.Л., Сысоев О.Ю., Стойко Ю.М.// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15. № 4. С. 91-95</p> <p>5. Сравнительное исследование параметров микроциркуляции у пациентов с варикозной болезнью до и после операции с применением диосмина/гесперидина. / Хлевтова Т.В., Крупаткин А.И., Ангелова В.А., Стойко Ю.М., Цыплящук А.В.// Флебология. 2018. Т. 12. № 4. С. 284-291.</p> <p>6. Применение антисептиков в лечении ран с высоким риском инфицирования / Земляной А.Б., Афиногенова А.Г., Матвеев С.А. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15. № 2. С. 129-137.</p> <p>7. Терапия диосмином при хронических заболеваниях вен в условиях амбулаторной практики: результаты неинтервенционного исследования СТАТУС / Стойко Ю.М., Цыплящук А.В., Крыжановский С.М., Маркин С.М. // Флебология. 2020. Т. 14. № 3. С. 230-236.</p>
--	--

Адрес ведущей организации

Индекс	105203
Объект	ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Город	Москва
Улица	Нижняя Первомайская
Дом	70
Телефон	8 (499) 464-03-03
e-mail	info@pirogov-center.ru.
Web-сайт	https://www.pirogov-center.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Халеев Иван Александрович не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н.



А.А. Пулин

06.09.2023 г.