

## СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Красимир Димитров Иванов, дмн,

НА ДИСЕРТАЦИОННИЯТ ТРУД  
„ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ АКТУАЛНИ ПРОБЛЕМИ НА  
ДИАГНОСТИКАТА, ЛЕЧЕНИЕТО И ПРОГНОЗАТА НА ОСТРИЯТ  
ПАНКРЕАТИТ”

на Доц. д-р **Димитър Живков Стойков** дмн, ..... на  
образователната и научна степен “ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ”

Дисертационният труд на д-р **Димитър Стойков** третира актуален и важен проблем в съвременната хирургия, а именно – оптимизирането на комплексното лечение на острия панкреатит като акцентира върху актуалните проблеми на диагностиката, лечението и прогнозата на това значимо за обществото заболяване.

Въпреки значителния напредък в областта на имунологията, молекулярната биология, реаниматологията и хирургията панкреатитът си остава сериозен интердисциплинарен казус, с много неизвестни и нерешени проблеми в областта на патогенезата, лечението и прогнозата.

Няколко са основните въпроси, които получиха решение в последното десетилетие на миналия век, за времето и показанията за оперативна намеса, за вида, обема и техниката на прилаганата операция. Всички са единодушни по въпроса, че оперативната намеса е показана само при болни с инфектирани панкреатични некрози и трябва да се отложи максимално във времето, а най-предпочитаният период е след края на първата седмица. Естествено това не е канон и при болни с така наречените от някои автори “ранни тежки остри панкреатити” оперативната намеса е показана още в първите няколко дни от началото на заболяването.

В последните години място в хирургичното лечение на острия панкреатит място намериха и някои миниинвазивни техники, които бързо се наложиха при пациенти с ограничени възпалителни огнища.

В края на миналия век всички открития в областта на интимните механизми на патогенезата, лечението и прогнозата на ОП се свързаха с развитието на една сравнително нова наука и специалност – клиничната имунология. Именно последната допринесе много за откриването на редица показатели, които позволиха обективно да се оцени състоянието на пациента и да се прогнозира с голяма точност развитието на усложнения и крайният изход от заболяването. Нещо повече, с помощта на имунологията се дешифрираха нарушенията, които

настъпват в защитните механизми в хода на панкреатичната инфекция, а това от своя страна разкри нови възможности за терапевтично повлияване, които заеха неотменно място в терапевтичната схема на острия панкреатит.

Възможността за идентификация на микроорганизмите до 24 часа и получаване на АБ до 36-тия час определено позволиха да се съкрати времето на емперичната антибиотична терапия, което има не само директен позитивен ефект върху крайните резултати, но и значителен финансов, който далеч не е без значение при съвременните условия.

Апаратните изследвания също разшириха възможностите за своевременна диагностика. Модерните ехо- и томо-графи не само увеличиха възможностите ни за диагностика, но и позволиха под техен контрол да се прилагат някои миниинвазивни техники за диагностика и лечение.

Дисертационният труд е написан на 250 машинописни страници и съдържа 45 таблици, 11 графики, 6 фигури и 1 приложение.

Библиографският списък включва 268 заглавия, от които 34 на кирилица и 234 на латиница.

Направен е подробен и актуален литературен обзор.

Дисертантът си поставя за **цел** да определи принципите за диагностика на настъпващите септични усложнения, за комплексно лечение и на оперативната тактика при тежки форми на остър панкреатит и на прогнозата за изхода от лечението

За постигането на горната цел дисертантът си поставя следните 10 **задачи**:

1. Проучване и анализ на главните етиологични причини за развитие на остър панкреатит по материали на Клиника по “Обща и висцерална хирургия” гр. Плевен, за периода 2002-2010г месец март.

2. Анализ на диагностичната стойност на отделните симптоми, на резултатите от лабораторните и апаратните изследвания с цел изработване и внедряване в практиката на диагностична схема за настъпващите септични усложнения при болните с остър панкреатит.

3. Изследване и анализ на микробиологичната флора изолирана от различни материали при болни с остър панкреатит, лекувани в болницата.

4. Анализ на основните принципи и ефикасността от проведеното антибактериалното лечение съобразно чувствителността на най-често изолираните микроорганизми.

5. Внедряване на съвременна, комплексна хирургична тактика съобразно интраоперативната находка и на базата на сравнителни оценки за предимствата и недостатъците на отделните оперативни методи при ОП.

6. Да се направи клинично проучване и оценка с цел уточняване, на показанията, противопоказанията и методиката на оперативно лечение при септичните усложнения на острия панкреатит.

7. Изследване в клинични условия на промените в интирлевкини 6 и 8, както и CRP в хода на протичането на ОП и възможността да се използват като показатели за тежестта на заболяването и прогноза на крайния изход.

8. Анализ на постоперативните усложнения според тяхната етиология и причини, провеждано лечение и профилактика и значението им за крайния изход от заболяването.

9. На базата на математически модел и компютърна обработка на базата данни да се изработи Прогностичен Индекс при острия панкреатит и оцени неговото приложение в ежедневната практика.

10. Създадената по този начин скала ще отговаря най-пълно и точно на реалните условия в хирургичните клиники и отделения и ще позволи бърза и адекватна оценка на състоянието на болните с остър панкреатит.

В Глава „Собствени проучвания” обект на анализ са общо 11676 болни, лекувани в отделението жлъчно-чернодробна и панкреатична хирургия на клиниката по Обща и Висцерална хирургия на УМБАЛ - Плевен, за период от осем години /2002 - март 2010г). От тях 428 пациенти постъпват с различни форми на остър панкреатит. За същия период от време са направени 10876 операции, като по повод на остър панкреатит са **125 т.е. 2.5% от болните постъпили в клиниката и 1,1% от оперативните намеси са при пациенти с остър панкреатит.** Проучените болни са разделени на две основни групи: I-вата от 2002 до 03.2008 - 227 болни и II-рата 04,2008 – 03,2010 - 201 болни. Направен е анализ на материала по отношение на леталитет, методи на микробиологично изследване, статистически методи. Направени са два броя изводи, създадени са **собствено определение и използвана клинична класификация на острият панкреатит.**

Подробно в теоретичен план е разгледана етиологията на острия панкреатит, и представено разпределение на болните по пол, възраст и етиологични фактори. Направен е един извод.

В Глава „Диагноза и Клинично протичане” е направено подробно описание на методите за диагностика, както и клиничните симптоми от теоретична и лечебна гледна точка. Разгледано и значението на отделните лабораторни показатели. Описани са прогностични скали, изведени върху клинични данни – Balthazar-Ranson. В края на главата е акцентуирано върху методите на микробиологична диагноза с подробно обсъждане.

В Глава „Лечение на болните с остър панкреатит” подробно са разгледани методите на консервативно лечение и реанимационни мероприятия, както и лечението на различните клинични форми на острия панкреатит. Описана е ролята на ендоскопската папилосфинктеротомия. Подробно са описани лекарствените групи медикаменти, използвани при лечение на ОП. Под формата на дискуссионни въпроси, е коментирана ролята на протеазните инхибитори, начина на хранене, антибиотично лечение/профилактика при болни с ОП. Подробно обсъждане на АБ-то лечение, ролята на хемодиализата, соматостатина.

В Глава „Оперативно лечение” – дадени са показания, подробни описание на оперативната техника и тактика, мястото на холецистектомията, некректомията, ролята на конвенционалната оперативна техника, ролята на лапаростомата, полуотворения метод и първичното затваряне на корема, чревния дебарасаж. Подробно описани са техники на дрениране на коремната кухина. Дискутиран е лапароскопския метод на лечение, но не са представени болни.

В Глава „Усложнения” – подробно са разгледани системните усложнения, както и рисковите фактори за появата им. По отношение на системните усложнения, са направени четири извода. В подглава „Локални усложнения” е разгледан проблема за панкреатични некрози и абсцеси, видове микробиологични причинители, панкреатични фистули, кисти на панкреаса и тяхната класификация, както и локални хеморагични усложнения. Описани са методите за лечението им. В отделна глава са изложени индикаторите за тежест на острия панкреатит. Оригинална е методиката за изследване на серумни нива на IL-6, IL-8 и C-RP, чрез имунологична методика, представена е високата чувствителност и специфичност на тези показатели. Описана е ролята на тромбоцитно-левкоцитните агрегати, като данните са статистически обработени с Mann-Whitney W тест при високо ниво на достоверност. Направени са два извода.

В Глава „Прогноза при болни с ОП” са представени точкови системи и оценъчни скали – терапевтични скорингови системи. Направено е много подробно описание на принципите за изграждане на прогностични системи, описани са изискванията към скалите, както и математическите модели и демографските показатели на тяхното изграждане. Извършено е епидемиологично проучване на собствени болни. Описани са прогностични фактори, свързани с оперативната намеса, прогностична стойност на лабораторни показатели, както и проявилите се общи и локални усложнения. Оценен е леталитета при ОП.

Дисертантът прави 23 извода:

1\*. Компютъризирането на диагностичния и лечебния процес, както и на информационната система в медицината разкрива нови неподозирани възможности за диагностика и лечение. Създава се възможност за глобално наблюдение на пациентите, като

лекарят по всяко време разполага с пълната и точна информация за здравното състояние на всеки отделен пациент, регион, страна и цялото земно кълбо. Това позволява да се правят пълни и точни изводи за развитието на дадено заболяване и принципите на терапевтично повлияване.

2\*. При оперираните пациенти трябва да се следи динамиката на микрофлората в хода на лечението с цел постигане на максимален клиничен ефект, като е очевидна промяна на вътреболничната флора към така наречените “проблемни Грам +/- микроорганизми” с множествена резистентност към АБ препарати. Особено отчетлива е тази тенденция в КАИЛ. Концентрирането на тежко болни от няколко клиники и работата с мощни антибактериални средства благоприятствуват този процес.

3\*. При всеки болен лекуван над 10 дни с широкоспектърни антибиотици и с продължаващ фебрилитет е необходимо активно търсене на кандидозна инфекция. С този факт се обяснява високият процент на изолиране на гъбична флора от хемокултурите.

4\*. Ние сме привърженици за започване на АБ лечение незабавно при тежките форми на ОП и то на първо място с карбапенеми и на второ място хинолони. При средните и леки форми АБ профилактика на усложненията се провежда по емпирични преценка на приемащия лекар и на третия ден тя се преоценява.

5\*. Загубите на плазмен обем в първите часове на острия панкреатит изисква ударна реституция в първите 24 часа. Това налага при нашите болни с тежки форми на панкреатит поради тежката хипертензия вливанията в първите 12-16 часа да бъдат в обем 250-300 мл/час.

6\*. При тежките форми на ОП се включват кръв и кръвни продукти с цел дезинтоксикаращ ефект и за да се избегне опасността от развиващата се многоорганна недостатъчност.

7\*. Папилосфинктеротомия е показана в първите 72 часа от началото на заболяването при билиарните форми на ОП, като не е изключена и при идиопатичните форми.

8\*. Холецистектомията е показана при билиарните форми на остър панкреатит, но след овладяване на последния или до един месец след изписването пациентът, трябва да бъде приет за планова холецистектомия.

9\*. Операцията е един от основните елементи на терапевтичния комплекс, но не трябва да се започва с нея, а след като са налице категорични индикации за нея. За предпочитане е това да стане след 10-14 ден от началото на заболяването.

10\*. Причината за по-късно прибегване до оперативна намеса е стремежът да се изчака, колкото е възможно, да се демаркират и ликвидират панкреатичните некрози, за да може по-ефективно и безопасно да се извърши дебридман.

11\*. Некректомията се извършва чрез дигитоклазия. Всички опити тя да се прави с помощта на режещи инструменти, крие реална опасност за увреждането на големи съдове и за проява на неконтролируеми, застрашаващи живота кръвоизливи.

12\*. Предпочитаме оперативната намеса да завърши със затваряне на корема и дренаж. В краен случай, когато не могат да се почистят всички некрози от bursa omentalis, може да се завърши с бурзостомия.

13\*. Временната лапаростомия с програмиран лаваж се прилага в случаите, когато възпалителният процес е преминал в ретроперитонеалното пространство и е под нивото на мезоколона, когато некрозите не са добре демаркирани и не могат да се премахнат по време на първата оперативна намеса.

14\*. Пневмонията е най-честото усложнение при болните с остър панкреатит. Развитието на последната води до значително влошаване на прогнозата и леталитетът достига до 46%, а заедно с други усложнения до 61%. За нейното развитие са от значение редица фактори, като: възраст, пол (по-честа е при мъжете), неовладяно септично огнище в корема, локализация в горния етаж на корема, многократни релапаротомии и свързаните с тях интубации, преливане на кръв и кръвни продукти.

15\*. Интраабдоминалният сепсис е второто по честота системно усложнение, наблюдавано при болни с остър панкреатит като по наши данни почти не оставя шансове на болния за благоприятен изход от заболяването. Най-често със сепсис се усложняват оперираните болни с големи ретроперитонеални флегмони и оставени на лапаростома.

16\*. Острата бъбречна недостатъчност е третото по честота системно усложнение. Тя е резултат на хиповолемията, септичния шок, повишеното интраабдоминално налягане и множество токсични продукти. Развитието на остра бъбречна недостатъчност значително повишава леталитета.

17\*. Инфектираните панкреатични некрози са най-честото локално усложнение наблюдавано при болните с остър панкреатит. Инфектирането на некрозите води до рязко увеличение на леталитета от 8% на 25% при нашата група болни. В 71% от случаите инфекцията е грам +/- отр.

18\*. Абсцесите са сравнително редки (при 0,3% от болните) и се развиват най-често на базата на инфектирани панкреатични некрози или след инфектиране съдържанието на псевдокисти. Те достигат до операционната маса най-често около 30 дни от началото на заболяването.

19\*. Панкреатичните фистули са следващото по честота локално усложнение. Най-често те са външни и се проявяват, когато започне изчистването на некрозите в края на първия месец,

но се оформят едва на след третия месец. Спонтанното им затваряне става най-рано след 8-12 месеца.

20\*. По наши данни псевдо кистите стигат до оперативно лечение сравнително рядко около 2.6%. Причината за това е, че малките кисти /под 5 см/ при правилно лечение могат да претърпят обратна резорбция.

21\*. Чрез скоринговата оценка ние решаваме няколко основни задачи:

1/ Оценка тежестта на острия панкреатит, която придобива конкретен количествен израз.

2/ Възможност за проследяване хода на заболяването и своевременна реакция на настъпващите промени в състоянието.

3/ Подпомагане избора на една или друга терапевтична тактика - терапевтичен скоринг. Пациентите, попадащи в рисковите групи със септични усложнения, подлежат най-често на оперативно лечение чрез по-агресивни техники, както и на пълен комплекс от консервативни мероприятия, включващи неизменно имуномодулатори.

4/ Оценка на ефекта от лечебните мероприятия, както и сравнение ефикасността на отделните терапевтични подходи.

5/ Прогнозиране хода и изхода от лечението при даден болен или група болни.

6/ Оптимизиране на лечебния процес с произтичащите от това финансови резултати. Например при болните в първи стадий не се налага лечение в КАИЛ, което не само е рисковано за наслагането на вторична инфекция, но и значително би оскъпило крайния резултат.

7/ Обективна оценка и сравняване на резултати от лечението на пациенти в различни терапевтични центрове чрез така наречения “Унифициран език за описание на клинични студии” (“Common Descriptive Language - CDL”).

22\*. ПБОП може да служи като критерий за включване в експериментална или контролна група при научни проучвания.

23\*. ПБОП може да служи като основа на компютърна система за клинична банка за информация, без която в близко бъдеще ще бъде немислима ежедневната клинична и научна дейност на хирурга.

### **ПРИНОСИ в дисертационния труд:**

\*1. Привеждане на терапевтичната схема на болните с остър панкреатит в съответствие с най-съвременните тенденции и изискванията на добрата клинична практика, довело до рязко намаление на леталитета при болните с остър панкреатит от 13% на 3%.

\*2. Значително подобрени финансови резултати при лечението на острия панкреатит, като стойността за третирането на преминал болен с остър панкреатит спада от 5615.76 лв на 1220.82 лв, т.е. с 460%.

\*3. При тежките форми на остър панкреатит /ПБОП над 20 т./, ние категорично препоръчваме АБ профилактично третиране с карбапенеми. При леките и средно-тежки форми лечение може и да не се провежда или ако се предприеме такава, тя е с хинолони, като на третия ден се преценява дали да бъде продължена.

\*4. Създаден е вариант на Погностичен индекс при Болни с Остър Панкреатит позволява още в границите на първото денонощие от приема на пациента да се оцени състоянието му, каква да бъде терапевтичната схема, къде да бъде лекуван /хирургия или ОАРИЛ/ и прогнозира със значителна точност крайния изход. Това дава следните предимства на хирурга:

а) използване на унифицирани и обективни критерии, точно отразяващи моментното състояние и с пряко отношение към клиничното протичане на острия панкреатит. Те представляват и своеобразен план за изследване на пациента;

б) бърза и точна оценка, терапевтично поведение в условията на спешност;

в) неблагоприятната прогноза е мотив за приложението на определени терапевтични стъпки:

- настаняване от самото начало в ОАИЛ;КАИЛ;

- профилактика и лечение на вероятни усложнения;

- прилагане на по-агресивни методи за лечение вкл. хирургична намеса /при условие, че има индикации за това/;

- подбор на пациентите оставащи в КАИЛ, което има и съответен икономически ефект;

г) ПБОП може да се използва като система за създаване и обмен на клинична банка с информация. Последната осигурява бърз, лесен и точен достъп до пълните данни при клинични и научни проучвания;

д) ПБОП може да се използва като база данни при обмен на информация между различни клинични звена на значително разстояние едно от друго:

\*5. Въведохме ендоскопската папилосфинктеротомия още в първите 72 часа за декомпресия на билиарната система при билиарни форми на остър панкреатит.

\*6. Изключване на соматостатина в терапевтичната схема в болницата, тъй като неговата употреба не води до намаление на процента на усложненията в хода на острия панкреатит. Но имаше значително икономическо отражение върху стойността на преминал болен с това заболяване.



\*7. При оперативното лечение се отдава превес на методите, завършващи с първично затваряне на коремната кухина. По този начин се намалява рискът от суперпониране на инфекция с високо резистентна хоспитална флора.

\*8. Отхвърля се с категоричност становището за връзка между крайния изход и пола на пациента.

\*9. Проучване динамиката на микрофлората и нейната чувствителност при болните с остър панкреатит през последните години. Като се отчита преобладаващият процент на Грам +/- отрицателната флора в микробиологичните резултати. Увеличаване процента на полирезистентните бактериални щамове се отчита при вторичните посевки от болните в интензивните отделения.

\*10. Разглеждане най-честите причини за развитие на интраабдоминален сепсис и тежките нарушения в хомеостазата на организма, които той предизвиква.

\*11. Посочване на рисковите фактори за развитие на постоперативна пневмония и възможностите за профилактика и лечение.

\*12. Посочват се най-честите локални усложнения, като се уточняват показанията и най-подходящите срокове за оперативно лечение.

\*13. Посочена е честотата и анализирани причините за проявата на всички останали усложнения при болните с остър панкреатит. Разгледани са най-ефикасните методи за профилактика и лечение на тези компликации.

\*14. Разгледани са общите закономерности в разпределението на пациентите по възраст, пол и нозологични единици. Проучена е пълната клинична проява на симптоматиката на острия панкреатит, както и приноса на отделните параклинични и апаратни методи за изследване в диагностичния процес.

### **Препоръки:**

Дисертацията е написана по модела на клинично ръководство за поведение при остър панкреатит, има научно описателен, приложен и класификационен характер. Структурата на изложението е разбита на тематични глави, като пример – видове лекарствени групи, използвани при лечението на острия панкреатит и фармакологичното описание на тяхното действие. Необходимо е по ясно описание на съвременни методики като ендоскопска папилосфинктеротомия, както и точно да се посочат какви са индикациите за приложение, какъв е алгоритъма и какви са резултатите, на третираните с него 68 болни. На места се описват изолирани клинични ситуации, дава се собствено мнение и коментар, върху консенсусно решени проблеми в световната литература. Подробното описание на условията, в които е извършвал дейността си докторантът, със специфичните проблеми в болницата и отделението в което работи, няма съществено значение за научната стойност на изложената информация.

Считам, че трябва да се коригират стилистично и логически неправилни текстови пасажии, като – стр. 37. – „Поради опасност от тъканна исхемия и засилване на некротичния процес в жлезата ние подаваме кислород чрез маска.....”. Такива проблемни пасажии се срещат на няколко места и е необходимо да се стилизират. Направените критични бележки са с цел редакционна корекция и ни най-малко не намаляват научната стойност на дисертацията. Публикациите във връзка с дисертацията са 10 на брой, и са публикувани в български източници.

В заключение дисертационния труд третира актуален проблем в хирургията. Големият клиничен опит на дисертанта му дава възможност да представи убедително изводите до които е достигнал, а опита му на успешен ръководител на голяма университетска болница му позволява да оптимизира фармакоикономически медикаментозното лечение на панкреатита. Темата на доц. д-р Димитър Стойков, д.м е дисертабилна, дисертационният труд отговаря на научните критерии по хирургия което ми дава основание да предложа на уважаемия Научен Съвет по хирургия да гласува за присъждане на научната степен „доктор на медицинските науки” на доц. д-р Димитър Живков Стойков, д.м

20.06.2011 г.

Гр. Варна

Проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.

/...../