

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника, заместителя главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы Лукина Андрея Юрьевича о диссертационной работе Мудряка Даниила Леонидовича на тему «Отдаленные последствия повреждений панкреатического протока при остром некротическом панкреатите», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия

### Актуальность исследования

Диссертация посвящена актуальной проблеме хирургии – последствиям острого некротического панкреатита (ОП): осложненным псевдокистам и панкреатическим свищам, которые, как известно, формируются из-за повреждения протока поджелудочной железы (ПЖ) в зоне некроза у 40-60% больных, перенесших острый панкреатит. Наибольшую проблему представляют рецидивирующие псевдокисты и персистирующие панкреатические свищи, так как их осложнения (разрывы, кровотечение, инфицирование) представляют реальную угрозу для жизни пациента. К сожалению, нет достаточных критериев прогнозирования осложненных псевдокист и динамики панкреатических свищей. Вмешательства по поводу осложнений направлены на спасение жизни пациента и не могут осуществлять максимально возможную коррекцию морфологических нарушений паренхимы и протока поджелудочной железы.

Целью исследования являлось улучшение результатов лечения больных, перенесших панкреонекроз, путем прогнозирования и предотвращения последствий повреждения протока поджелудочной железы.

Для диагностики повреждения протока ПЖ на этапе острого панкреатита автор использовал известный критерий конфигурации некроза ПЖ. В процессе выполнения работы поэтапно решались логично сформулированные задачи: 1- на основании данных литературы были изучены современные представления о роли повреждения протока поджелудочной железы при панкреонекрозе в генезе и прогнозировании осложненных псевдокист и стойких панкреатических свищей, 2 - изучены характер и сроки манифестации отдаленных осложнений псевдокист у пациентов, перенесших некроз поджелудочной железы различной конфигурации, 3 – оценены тактика лечения больных с осложненными псевдокистами на этапе острого панкреатита и характер инвазивных вмешательства по поводу осложнений, 4 – изучено влияние глубины, локализации и конфигурации некроза поджелудочной железы на исход наружных панкреатических свищей после острого панкреатита.

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

Диссертационная работа Мудряка Даниила Леонидовича основана на результатах лечения 82 пациентов, которые с 2010 по 2022 г находились на лечении по поводу острого панкреатита и в дальнейшем проходили обследование в ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ. Критерием включения было наличие некротического панкреатита, подтвержденного данными КТ с контрастированием. Методология исследования и использованные методы статистической обработки позволяют считать высказанные положения, выводы и практические рекомендации убедительными и научно обоснованными.

## **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

В результате выполненной работы впервые на основе конфигурации некроза поджелудочной железы было изучено влияние повреждения протока при остром панкреатите на развитие поздних осложнений панкреонекроза. Определены факторы прогнозирования стойких панкреатических свищей и осложненных псевдокист – глубокий некроз паренхимы ПЖ при 1 типе конфигурации некроза. Также были выявлены два фактора, способствующие закрытию панкреатических свищей после панкреонекроза: атрофия паренхимы, поддерживающей свищ, и раннее восстановление проходимости протока установлением стента через зону глубокого некроза на этапе острого панкреатита.

Проведенная проверка первичной документации свидетельствует о самостоятельной работе автора по систематизации проанализированных клинических наблюдений.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Автор выявил причинно-следственные связи, с помощью которых можно прогнозировать формирование осложненных псевдокист и стойких панкреатических свищей уже на этапе острого панкреатита. Показана необходимость оценки конфигурации и глубины некроза поджелудочной железы по данным КТ на ранней фазе ОП, целесообразность восстановления проходимости протока путем транспапиллярного проведения стента через зону глубокого некроза (предпочтительней шейки) ПЖ в ранние сроки ОП. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ имени В. В. Вересаева» ДЗМ, Акт №228 от 30.03.2023. Материалы диссертации используются на лекциях и семинарах кафедры Госпитальной хирургии Института клинической медицины



имени Н. В. Склифосовского Первого МГМУ имени И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Акт №227 от 30.03.2023.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Д.Л. Мудряка и ее основные положения и результаты соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. - Хирургия и пункту 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» указанной специальности.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По теме диссертационной работы опубликовано 4 научные работы, 3 из них в журналах, включенных в перечень ВАК, 2 из 3 – в базе данных Scopus. Результаты работы доложены на конгрессах Российского общества хирургов (2022), в том числе на секции молодых ученых, и Конгрессе хирургов Юга России (2021).

### **Структура и содержание работы**

Диссертация Д.Л. Мудряка изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике больных и методам исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 39 рисунками и 9 таблицами. Библиографический указатель представлен 125 источниками, из них 105 – иностранные авторы, 20 – отечественные.

**Во Введении** отражена актуальность проблемы, представлена цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, данные

по внедрению в практику. Цель работы четко определена, задачи сформулированы корректно, направлены на достижение цели исследования. Разделы «Научная новизна» и «Теоретическая и практическая значимость» отражают проведенный автором анализ по изучению влияния конфигурации некроза ПЖ на этапе ОП на характер и сроки осложнений псевдокист и прогнозирование стойких панкреатических свищей.

**Первая глава** является обзором литературы, посвящена роли повреждения протока поджелудочной железы на этапе острого панкреатита в формировании осложнений хронического панкреатита. В главе дано определение хронического панкреатита и его проявлений: рецидивирующих псевдокист, осложненных перфорацией, формированием псевдоаневризм и кровотечением, инфицированием, а также стойким панкреатическим свищом. Особое место уделено синдрому разобщения панкреатического протока в формировании вышеуказанных осложнений, показано, что данные литературы свидетельствуют о необходимости диагностики повреждения протока на этапе панкреонекроза, однако, в настоящее время рекомендованных диагностических критериев нет. Это является одной из причин сложности прогнозирования характера и сроков последующих осложнений, а, следовательно, и своевременной профилактики и планового лечения. Как правило, вмешательства при осложнениях являются экстренными и не могут в полной мере провести полноценную коррекцию изменений паренхимы и протока поджелудочной железы. На основании обзора литературы автор обосновывает актуальность темы диссертации и определяет основные направления собственных исследований.

**Вторая глава** посвящена характеристике клинических наблюдений и методам исследования. Работа основана на результатах лечения 82 пациентов с псевдокистами и панкреатическими свищами, которые на этапе острого панкреатита перенесли панкреонекроз, подтвержденный данными МСКТ с контрастированием. У всех пациентов произведена оценка конфигурации некроза поджелудочной железы, основанная на глубине некроза в

сагиттальной проекции и его локализации в различных отделах железы. В главе представлен дизайн исследования, основанный на ретроспективном (54 больных) и проспективном (28 больных) одноцентровом когортном клиническом исследовании. Отражены диагностика повреждения панкреатического протока, оценка жизнеспособной паренхимы поджелудочной железы на этапе острого панкреатита, последующие осложнения со стороны формирующихся и сформированных псевдокист (ПК), динамика наружных панкреатических свищей (ПС) в исходе панкреонекроза. При ретроспективном анализе оценка производилась на основании изучения истории болезней пациентов, при отсутствии данных выполняли активный вызов пациентов для обследования. Наблюдение за пациентами проспективной группы продолжалось до момента закрытия ПС, резорбции ПК, выполнения плановых резекционно-дренирующих вмешательств.

Автором был проведен анализ различных параметров, которые могли влиять на динамику панкреатических свищей и определялись как факторами риска повреждения протока ПЖ на этапе ОП (глубина некроза, тип конфигурации некроза, инвазивные вмешательства), так и последующими изменениями паренхимы ПЖ, определяющими дебит панкреатического сока, выделяемого по ПС (атрофия/фиброз паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее зоны повреждения протока). В главе отражены методы лечения, используемые на этапе ОП и при последующих осложнениях ПК и стойких ПС. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программы «Microsoft Office Excel 2019». При изучении основных характеристик исследования использовались параметрические критерии, а данные описывались как проценты от общего числа, либо среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Проверку нормальности распределения в выборках выполняли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных показателей выборок с распределением, приближенным к нормальному, использовался критерий Стьюдента, для выборок с



распределением отличным от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Качественные показатели различных групп сравнивались с применением критерия  $\chi^2$ . Вероятность  $p < 0,05$ , рассматривалась достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами.

Информация, представленная во 2 главе диссертационного исследования, свидетельствует, что работа основана на достаточном числе клинических наблюдений, в ней использованы современные технологии диагностики, лечения и статистического анализа.

**В третьей главе** автор провел анализ динамики панкреатических свищей у больных с различной конфигурацией некроза поджелудочной железы. В отдаленные сроки, в среднем через 18,5 мес. (от 2 до 143), у 30 из 53 пациентов ПС закрылся, у 23 был стойким. На этапе ОП у 48 был отмечен 1 тип конфигурации некроза, у 5 – 2 тип. Анализ позволил автору заключить, что глубина некроза и тип конфигурации на этапе панкреонекроза являются важными критериями, позволяющими прогнозировать динамику ПС в отдаленный период. При неглубоком некрозе (менее 50% поперечного сечения паренхимы железы в сагиттальной плоскости) 1 типа конфигурации, когда вероятность повреждения протока небольшая, у всех 10 больных ПС закрылся в сроки от 0,5 до 4 мес. ( $2 \pm 1$ ). То же наблюдали при 2 типе конфигурации некроза, когда, несмотря на глубокий некроз, за ним не было источника сока – функционирующей паренхимы ПЖ. У этих больных ПС закрылся те же в сроки (2 – 3 мес.).

Интересные данные получены автором при анализе динамики ПС у 38 пациентов с глубоким некрозом 1 типа конфигурации. У 23 ПС был персистирующим, а длительность его существования определялась только сроком плановых резекционно-дренирующих вмешательств. В то же время у других 15 пациентов с той же глубиной и конфигурацией ПС закрылся. Автор выделил факторы, способствующие закрытию свища при глубоком некрозе 1 типа конфигурации: атрофия дистально расположенной функционально активной паренхимы ПЖ и эндоскопическая транспапиллярная

реканализация протока через зону глубокого некроза шейки ПЖ на этапе ОП. Восстановление проходимости протока не только способствовало закрытию ПС, но и предотвращало атрофию ПЖ, расположенной за зоной глубокого некроза.

**В четвертой главе** проведен анализ динамики жидкостных скоплений в отдаленные сроки после острого панкреатита при различных типах конфигурации некроза поджелудочной железы.

Проведен анализ течения формирующихся псевдокист у 29 больных, перенесших панкреонекроз различной конфигурации. У 9 пациентов отдаленных осложнений не отмечено, у 20 возникли различные, в том числе сочетанные, осложнения: увеличение размеров, разрыв, кровотечение, инфицирование. Автор на основании тщательного анализа показал, что важными критериями, определяющими вероятность осложнений ПК, являются конфигурация и глубина некроза поджелудочной железы на этапе острого панкреатита. Псевдокисты, формирующиеся при глубоком некрозе ПЖ у больных с 1 типом конфигурации, прогрессируют в динамике и в течение 3 – 6 месяцев после ОП могут сопровождаться жизнеугрожающими осложнениями. При 2 типе конфигурации глубокий некроз не влиял на частоту осложнений, прогрессирования размеров скоплений не было, единственным осложнением было инфицирование. В главе сделано важное заключение, что экстренные вмешательства по поводу осложнений ПК направлены на спасение жизни больного, являются этапными и, как правило заключаются в формировании наружного панкреатического свища, что откладывает срок выполнения максимально корригирующих резекционных и дренирующих вмешательств. В этой главе автор анализирует лечение пациентов с осложненными псевдокистами на этапе ОП и убедительно приводит доводы относительно необходимости проводить диагностику повреждения протока ПЖ в ранние сроки острого панкреатита (роль КТ с оценкой конфигурации некроза). При глубоком некрозе 1 типа конфигурации и прогрессирующих скоплениях вокруг ПЖ целесообразно обратиться



внимание на тактику лечения, основанную на переводе внутреннего свища в наружный, что будет направлено на профилактику осложнений ПК.

**В Заключении** автор кратко излагает актуальность и цель работы, представляет ее результаты по конкретным задачам исследования.

**Выводы и практические рекомендации** обоснованы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам, достоверность их не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат построен по традиционной схеме, полностью отражает основные положения диссертации и соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

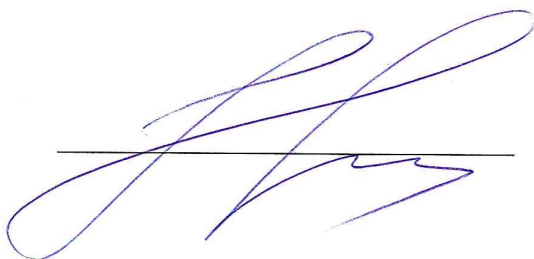
### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Мудряка Даниила Леонидовича на тему «Отдаленные последствия повреждений панкреатического протока при остром некротическом панкреатите» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи прогнозирования и предотвращения отдаленных последствий повреждения протока поджелудочной железы при панкреонекрозе, имеющей существенное значение для хирургии, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мудряк Даниил Леонидович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.9. Хирургия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы



Андрей Юрьевич Лукин

Подпись доктора медицинских наук, профессора, А.Ю. Лукина «заверяю», заместитель главного врача по кадрам Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

04.10.2023г.



Нонна Анатольевна Брызгалова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента  
здравоохранения города Москвы  
Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 5  
Телефон: +7 (499) 490-03-03, +7 (800) 600-31-41  
Email: botkinhospital@zdrav.mos.ru  
Официальный сайт: <https://botkinmoscow.ru/about/>