

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор ФГБОУ ВО  
«Российский университет медицины»  
Минздрава России  
Заслуженный врач РФ  
доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Крихели  
2025 г.

### Отзыв

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Токарева Марка Валерьевича на тему «Синдром повреждения панкреатического протока при остром панкреатите: ранняя диагностика, лечение», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) под руководством доктора медицинских наук, профессора Дюжевой Татьяны Геннадьевны.

### Актуальность темы диссертации

Тема диссертационной работы М.В. Токарева, безусловно, является актуальной. Она посвящена роли повреждения протока поджелудочной железы в формировании парапанкреатита, ранней диагностике повреждения протока и тактике лечения больных. Актуальность работы имеет высокую медицинскую и социальную значимость и обусловлена рядом позиций.

В настоящее время авторитетные международные хирургические ассоциации делают акцент на роль повреждения протока поджелудочной железы не только как на причину формирования поздних осложнений панкреонекроза (псевдокист, панкреатических свищей), но

и как фактор формирования местных осложнений острого панкреатита. Раннюю диагностику повреждения протока определяют как важную задачу на этапе острого панкреатита. Эта задача, согласно данным литературы, в настоящее время не решена.

В клинике, из которой выходит представленная работа, ранее были предложены диагностические критерии повреждения протока и факторы риска внутреннего панкреатического свища на этапе острого панкреатита: глубокий некроз паренхимы поджелудочной железы I типа конфигурации. Эти данные представлены в печати, обсуждены на конгрессах и отражены в национальных клинических рекомендациях по острому панкреатиту, утвержденных Минздравом России в 2020 и 2024 гг. Однако, ранее не было представлено данных о сравнении указанных критериев с интегральными показателями тяжести острого панкреатита.

Было показано, что для дифференцированного подхода к лечению – выполнению ранних миниинвазивных вмешательств по переводу внутреннего свища в наружный – необходимо иметь прогностические критерии формирования некроза и вовлечения протока в зону некроза в первые дни болезни. В литературе имеются данные о диагностических возможностях перфузионной компьютерной томографии (пКТ) в первые 72 часа болезни (Yoshihisa Tsuji, 2017), однако ни в одном исследовании не изучалась возможность перфузионной компьютерной томографии в диагностике повреждения протока ПЖ в первые 1-2 дня болезни. Таким образом, изучение возможности прогнозирования некроза ПЖ с повреждением протока в зоне некроза в начальные дни болезни является важной задачей для разработки новых подходов к лечению тяжелого острого панкреатита и обосновывает актуальность работы.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа М.В. Токарева выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Новизна представленной диссертации не вызывает сомнений. В работе проведено сравнение различных показателей тяжести острого панкреатита, включающих параметры органной недостаточности, интегральных показателей APACHE II, Marshall, BISAP у больных с различными характеристиками некроза поджелудочной железы. Изучена роль

распространенного парапанкреатита в качестве критерия тяжести, обусловленного повреждением протока ПЖ. Панкреатический свищ доказан высокой активностью альфа-амилазы в жидкостных скоплениях.

На основании сравнения данных перфузионной КТ, выполненной в 1-2 день острого панкреатита, с показателями стандартной МСКТ, проведенной на 3-9 день болезни, показана возможность раннего прогнозирования глубокого некроза поджелудочной железы с вероятностью повреждения панкреатического протока, что целесообразно учитывать для планирования миниинвазивных вмешательств в первую фазу болезни.

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

Диссертационная работа М.В. Токарева носит практический характер и направлена на решение важной для здравоохранения задачи – улучшение результатов лечения больных панкреонекрозом. Для этого автор изучил возможность использования методики перфузионной КТ для прогнозирования глубокого некроза с повреждением протока ПЖ в 1-2 день острого панкреатита и уточнил показания к миниинвазивным вмешательствам в первую фазу болезни.

Одновременно с этим результаты, полученные автором исследования, имеют не только практическую, но и теоретическую значимость. Результаты работы дают основание констатировать, что механизм развития тяжелого острого панкреатита во многом обусловлен несостоятельностью протока в зоне глубокого некроза 1 типа конфигурации, формированием внутреннего панкреатического свища и распространенного парапанкреатита, на фоне которых развивается органная недостаточность в 1 фазу болезни. Ранняя диагностика повреждения протока поджелудочной железы с помощью перфузионной КТ необходима для стратификации больных с наибольшим риском локальных осложнений и определения показаний к ранним миниинвазивным вмешательствам. Клинические системы оценки тяжести ОП (наличие и длительность органной недостаточности, баллы APACHE II, Marshall, BISAP), в отличие от данных КТ о глубине и конфигурации некроза, акцентируют внимание только на вероятности осложнений и летального исхода, не дают информацию о субстрате болезни и тактике лечения.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно выполнил анализ литературных источников, как российских, так и иностранных баз данных. Участвовал в определении темы, постановке цели и задач исследования. Осуществил набор, ведение, анализ базы данных. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, постановке задач и их

реализации. Автором лично проведены набор пациентов, обработка статистических данных, интерпретация данных лучевых методов диагностики, участие в лечении больных. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, полученные автором внедрены в учебный процесс и лечебную практику.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Разработанные критерии прогнозирования глубокого некроза с повреждением протока поджелудочной железы в 1-2 день острого панкреатита и тактика ведения больных с использованием критериев конфигурации некроза поджелудочной железы для прогнозирования и предупреждения распространенного парапанкреатита могут быть рекомендованы:

- 1 – в практическую деятельность стационаров, оказывающих помощь больным острым панкреатитом, имеющих в арсенале современную диагностическую аппаратуру и мультидисциплинарную команду специалистов
- 2 – в научные разработки, направленные на изучение эволюцию острого воспаления в некроз
- 3 – основные положения и выводы диссертационной работы целесообразно использовать в учебном процессе на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по направлению «Хирургия», а также на кафедрах хирургии медицинских университетов.

### **Публикации и доклады по теме диссертационной работы**

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ, из них: в научных журналах, входящих в международную базу SCOPUS - 3 научные статьи (1 - клиническое наблюдение); 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Основные положения и результаты исследования были представлены на XXIX и XXX Международных конгрессах Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (2022 г., Москва, 2023 г. Душанбе), 4 Съезде общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов гастроэнтерологов» (2023 г., Москва).

### **Структура работы, оценка содержания и завершенности**

Диссертация М.В. Токарева изложена на 129 страницах компьютерной печати и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Текст

иллюстрирован 33 таблицами, 28 рисунками. Список литературы содержит 186 источников: 56 отечественных и 130 зарубежных авторов.

Во введении отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, данные по апробации и внедрению в практику. Цель работы четко определена, задачи сформулированы корректно, их решение позволяет достичь цели проведенного исследования.

Обзор литературы (1 глава работы) посвящен проблеме повреждения протока при остром панкреатите, ранней диагностике повреждения протока и лечению больных. В главе отражена современная концепция острого панкреатита, критерии тяжести болезни, диагностика повреждения протока, в том числе с использованием критериев глубины и конфигурации некроза поджелудочной железы, лечение больных острым панкреатитом с учетом повреждения протока поджелудочной железы. Анализ литературы позволил автору доказать, что необходимо получение объективных данных о повреждении протока поджелудочной железы в 1-2 день болезни для решения вопроса о планировании ранних миниинвазивных вмешательств в первую фазу ОП. Это необходимо для восстановления проходимости протока поджелудочной железы в зоне некроза и перевода внутреннего панкреатического свища в наружный. Данные литературы свидетельствуют, что рекомендованных методов диагностики повреждения протока ПЖ в раннюю фазу острого панкреатита и тактики лечения больных с учетом повреждения протока нет.

Во второй главе диссертационной работы М.В. Токарев дает характеристику клинических наблюдений, представляет дизайн и методы исследования. В работе проанализированы результаты обследования и лечения 172 больных острым панкреатитом, поступившим в среднем через 1,5 дня от появления симптомов. Это важно, так как позволяло автору изучить диагностику повреждения протока ПЖ в 1-2 сутки острого панкреатита. Большинство - 120 (69,8%) больных - обратилось в первые 24 часа болезни. У 138 (80,2%) пациентов причиной болезни были алиментарные факторы: у 37 – употребление алкоголя, у 100 – погрешности в диете.

Все пациенты были обследованы согласно национальным клиническим рекомендациям. Оценку тяжести ОП производили по наличию и длительности органной недостаточности (критерии пересмотренной классификации Атланты), интегральным шкалам APACHE II и Marshall, BISAP. У 147 из 172 больных выполнена МСКТ (у 51 из них и перфузионная КТ), у 25 – только перфузионная КТ (МСКТ у них не выполнялась ввиду отсутствия клинической целесообразности, удовлетворительного состояния после лечения). Характер некротического поражения ПЖ оценивали по критериям конфигурации некроза: глубине, локализации по анатомическим зонам (головка, шейка, тело, хвост), присутствию жизнеспособной паренхимы

дистальнее некроза. Оценку парапанкреатита изучали по распространенности поражения забрюшинного клетчаточного пространства на основании шкалы Ishikawa и соавт. Данные перфузионной КТ оценивали по показателю скорости артериального кровотока на единицу объема за 1 мин мл/100г/мин в головке, шейке, теле и хвосте поджелудочной железы. О формировании внутреннего панкреатического свища вследствие повреждения протока ПЖ в зоне некроза паренхимы судили по активности  $\alpha$ -амилазы в жидкостных скоплениях.

Автор проанализированы следующие методы лечения: только консервативное, чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства, транспапиллярные вмешательства (ЭПСТ, литоэкстракция, реканализация протока ПЖ через зону некроза), оперативное лечение. У ряда больных реканализация протока и чрескожные дренирующие вмешательства выполнялись в качестве первого этапа с последующей секвестрэктомией на втором этапе лечения.

Статистическая обработка данных произведена с использованием открытого статистического пакета The jamovi project (2022). jamovi (Version 2.3) (Australia). Для описания категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием критерия  $\chi^2$ -квадрат или точного критерия Фишера. Для сравнения групп использован однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки (Analysis Of Variances, ANOVA). Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерий Манна-Уитни. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости менее 5% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, работа основана на достаточном числе клинических наблюдений, в ней использованы современные технологии диагностики, лечения и статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты исследования по влиянию повреждения протока ПЖ в зоне глубокого некроза на тяжесть острого панкреатита и тактику лечения больных. Данные мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием у 147 позволили автору сформировать группы интерстициального (50 пациентов) и некротического панкреатита (97 пациентов). В группе с панкреонекрозом выделены больные с 1 типом (глубоким некрозом – 50, неглубоким некрозом – 38) и 2 типом (9 пациентов) конфигурации некроза поджелудочной железы.

М.В. Токарев показал, что при глубоком поражении некроз достоверно чаще развивался в шейке и теле ПЖ,  $p < 0,005$ . При неглубоком поражении достоверных различий в локализации некроза не выявлено,  $p > 0,005$ . При сравнении групп по наличию и длительности органной недостаточности, выявлено, что среди пациентов с глубоким некрозом 1 типа

конфигурации было достоверно больше больных с тяжелым течением ОП,  $p < 0,001$ . Между другими группами достоверных различий не выявлено.

Важные данные получены относительно роли парапанкреатита в генезе органной недостаточности. При глубоком некрозе было больше больных с распространенным парапанкреатитом. Пациенты с глубоким некрозом 1 типа конфигурации и глубоким некрозом 2 типа отличались по выраженности парапанкреатита: при наличии жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза (1 тип конфигурации) достоверно больше было распространенных форм, чем при отсутствии жизнеспособной паренхимы (2 тип конфигурации). Это согласуется с гипотезой исследования о глубине и конфигурации некроза как о предикторах повреждения протока ПЖ и формировании внутреннего панкреатического свища. Последнее автор доказал при исследовании активности  $\alpha$  – амилазы в жидкостных скоплениях: при глубоком некрозе у 30 из 32 больных, кому исследовали этот показатель, отмечены высокие показатели.

Результаты лечения свидетельствовали о том, что умерли 18(12,2%) из 147 больных, у всех был глубокий некроз 1 типа конфигурации, у 15 из 18 больных глубокий некроз занимал более одной зоны ПЖ, а распространенность парапанкреатита соответствовала 4-5 градации по классификации Ishikawa. В течение первой недели болезни смерть на фоне полиорганной недостаточности наступила у 7 больных, второй недели – у 6 больных. Автор сравнил сроки и вид инвазивных вмешательств у 18 умерших и 32 выписанных больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации. Было сделано заключение, что возможными причинами неэффективности лечения были несвоевременное дренирование скоплений с высокой активностью  $\alpha$  – амилазы жидкости (только на 3 неделе ОП), недооценка распространенности парапанкреатита, в том числе по правому флангу, и нецелесообразность эндоскопических транспапиллярных вмешательств (проведение стента) при протяженной зоне некроза паренхимы ПЖ.

Четвертая глава работы посвящена исследованию роли перфузионной компьютерной томографии в прогнозировании глубокого некроза поджелудочной железы и повреждении протока ПЖ в первые 2 дня острого панкреатита. Для этого автор изучил показатели скорости линейного кровотока в различных зонах ПЖ (головка, шейка, тело, хвост) у 76 больных на 1-2 день от манифестации ОП и сравнил эти данные с показателями стандартной мультиспиральной компьютерной томографии, выполненной на 3-9 сутки болезни. В работе показано, что показатель скорости на 1-2 сутки болезни в зонах последующего глубокого некроза варьировал от 39 до 53 мл/мин/100 мл, в зоне последующего неглубокого некроза составил от 74 до 96 мл/мин/100 мл, у пациентов без развившегося некроза - варьировал в значениях от 94 до 113 мл/мин/100 мл. Представлены клинические примеры, отражающие данную ситуацию. Перфузионная КТ на основании снижения скорости линейного кровотока позволила стратифицировать больных по тяжести ОП. При глубоком некрозе органная и

полиорганная недостаточность отмечена у 11 из 16 больных с низкой скоростью кровотока при перфузионной КТ, причем у 7 больных она была персистирующей (длилась более 48 часов), 5 из них умерли. В группе неглубокого некроза органная недостаточность отмечена только у 2 из 9 больных и носила транзиторный характер. В группе больных без некроза ПЖ ОН у 1 пациента на фоне хронической болезни почек имелась персистирующая почечная недостаточность, еще у 2 она носила транзиторный характер.

В заключении 4 главы автор обоснованно констатирует, что перфузионная компьютерная томография позволяет прогнозировать некроз поджелудочной железы на 1-2 день ОП. Снижение скорости артериального кровотока в пределах 39-53 мл/мин/100 мл связано с риском глубокого некроза паренхимы, повреждения протока и может учитываться при определении показаний к ранним миниинвазивным вмешательствам: реканализации протока ПЖ через зону глубокого некроза, чрескожное дренирование прогрессирующих жидкостных скоплений.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам, достоверность их не вызывает сомнений.

### **Достоинства и недостатки диссертационной работы**

Представленная работа является завершенным научным исследованием. Достоинства ее заключаются в глубоком анализе современной литературы, выделении актуальных вопросов, на основании которых четко сформулированы задачи, требующие решения. Достаточное число клинических наблюдений, использование современных диагностических и лечебных технологий, статистические методы оценки результатов позволили автору обосновать роль повреждения протока ПЖ в зоне некроза в формировании внутреннего панкреатического свища и распространенного парапанкреатита, влияние последнего на развитие тяжелого острого панкреатита и органной недостаточности. В работе убедительно показана возможность прогнозирования глубокого некроза ПЖ с повреждением протока в первые дни болезни для определения показаний к ранним миниинвазивным вмешательствам, направленным на предотвращение распространенного парапанкреатита и перевод внутреннего панкреатического свища в наружный.

Принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Токарева Марка Валерьевича на тему

«Синдром повреждения панкреатического протока при остром панкреатите: ранняя диагностика, лечение» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи ранней диагностики и лечения синдрома повреждения панкреатического протока при остром панкреатите, 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Токарев Марк Валерьевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.1.9. Хирургия.

Отзыв на диссертацию обсуждён и одобрен на заседании кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. Протокол № 10 от 14 апреля 2025г.

Заведующий кафедрой  
хирургических болезней и клинической  
ангиологии ФГБОУ ВО  
«Российский университет медицины»  
Минздрава России.  
Заслуженный деятель науки,  
Заслуженный врач РФ  
Доктор медицинских наук, профессор

Магомедбег Дибирмагомедович Дибиров

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.Д. Дибирова заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО  
«Российский университет медицины»  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор

21.04.2025г.



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская дом 4  
Тел.: +7 (495) 609-67-00, e-mail: info@rosunimed.ru, m.dibirov@yandex.ru  
Сайт: <https://rosunimed.ru/>