

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургии госпитальной №2 с клиникой имени академика Ф.Г. Углова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Королькова Андрея Юрьевича о диссертации Ширкунова Александра Павловича «Острый билиарный панкреатит: особенности течения, диагностика, лечение», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

### Актуальность темы диссертационной работы

Диссертация посвящена особенностям течения острого билиарного панкреатита (ОБП). Билиарная этиология занимает второе место в причинах развития панкреатита. Согласно существующим теориям, основным механизмом развития ОБП является рефлюкс желчи в проток поджелудочной железы (ПЖ) при условии наличия билиарной гипертензии из-за нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Наиболее распространенной причиной билиарного блока является холедохолитиаз как с острой обструкцией билиарного тракта (вклиненный конкремент), так и без нее. Последнее время как причину развития ОБП рассматривают билиарный сладж и микролитиаз.

Важным вопросом ургентной панкреатологии остается оценка тяжести ОБП. Согласно общепринятым критериям, основным показателем тяжести острого панкреатита является наличие и длительность органной недостаточности. У пациентов ОБП органная недостаточность (ОН) может быть вызвана не только некрозом ПЖ, но и холангитом.

Основным направлением лечения пациентов ОБП является восстановление оттока желчи в ДПК путем эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) и литоэкстракции. Применение ЭПСТ у больных с вклиненным конкрементом не подвергается сомнению, тогда как целесообразность ЭПСТ у пациентов с другими причинами нарушения желчеоттока (холедохолитиаз без обструкции протока, билиарный сладж, микролитиаз) остается предметом активных дискуссий.

Актуальными являются вопросы о сроках проведения лапароскопической холецистэктомии у пациентов ОБП и причинах, ограничивающих проведение операции в одну госпитализацию.

**Целью работы** является улучшение результатов лечения острого билиарного панкреатита путем определения критериев тяжести течения болезни при нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку и уточнения показаний к декомпрессионным миниинвазивным вмешательствам. Для достижения цели поставлены **4 задачи**: провести ретроспективный анализ возможных причин нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку у больных острым билиарным панкреатитом по данным дуоденоскопии и ЭПСТ, изучить наличие признаков желчной гипертензии по данным инструментальных исследований, состояние печени и поджелудочной железы – по лабораторным тестам у больных различных групп, оценить тяжесть острого билиарного панкреатита по наличию и длительности органной недостаточности, некроза поджелудочной железы и выраженности холангита, провести анализ результатов инвазивного лечения (транспапиллярные эндоскопические вмешательства, методы санации забрюшинной клетчатки) и определить причины, снижающие эффективность лечения.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Ширкунова Александра Павловича основана на результатах ретроспективного анализа обследования и лечения 111 пациентов, которые в период 2018 – 2023 г. находились на лечении по поводу острого билиарного панкреатита в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». Критериями включения пациентов в исследование были наличие установленного диагноза ОБП и выполнение дуоденоскопии с осмотром большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК). Критерии не включения - острый панкреатит иной, не билиарной этиологии, постманипуляционный панкреатит, обострение хронического панкреатита, а также злокачественные заболевания билиопанкреатодуоденальной зоны. Критериями исключения были: возраст менее 18 лет, отказ пациента от лечения в стационаре, отсутствие проведенной пациенту дуоденоскопии с осмотром БСДПК.

Грамотная постановка задач исследования, методология исследования и использованные методы статистической обработки позволяют считать высказанные положения, выводы и практические рекомендации убедительными и научно обоснованными. Автор принял непосредственное участие в выборе темы, определении цели и задач работы, создал базу данных, выполнил анализ литературных источников и провел статистический анализ полученных результатов. Сформированы выводы, позволяющие улучшить результаты лечения пациентов острым билиарным панкреатитом.

По теме диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, 3 из которых в журналах, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus. Результаты работы доложены на Национальном хирургическом конгрессе (Санкт-Петербург, 2024), III Научно-практической конференции «Молодежь. Медицина. Москва» молодежного совета ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (2024), Всероссийской конференции Российского общества хирургов гастроэнтерологов «Новые возможности и перспективы в хирургической гастроэнтерологии» (Москва, 2024).

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

Впервые было изучено влияние различных причин нарушения оттока желчи на течение ОБП. На основании современной концепции, основанной на двух типах ОБП (билиарный, панкреатический), был выявлен различный фон, на котором формировалась органная недостаточность. У пациентов с вклиненным конкрементом и холедохолитиазом отмечено преобладание холангита, у пациентов с билиарным сладжем и микролитиазом – преобладание некроза ПЖ. Было показано, что уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), активность  $\alpha$ -амилазы плазмы крови не отражали тяжесть течения ОБП, тогда как уровень прокальцитонина в 1 – 2 сутки болезни являлся прогностическим критерием системных осложнений.

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

В диссертации обоснованы особенности течения острого панкреатита у пациентов с различной причиной нарушения оттока желчи в ДПК, выявлены причинно-

следственные связи, с помощью которых можно прогнозировать органную недостаточность. Доказана необходимость ранней декомпрессии желчного протока не только при вклиненном конкременте, но и при билиарном сладже в общем желчном протоке, что было направлено на регрессию признаков острого панкреатита, снижение риска возникновения тяжелых и среднетяжелых форм острого холангита. Также была продемонстрирована значимость стентирования протока ПЖ после проведения ЭПСТ, экстракции конкрементов и сладжа из ОЖП.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры Госпитальной хирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Первого МГМУ имени И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) – Акт внедрения №425 от 25.04.2024, а также в практическую деятельность хирургических отделений ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ – акт внедрения без номера от 03.02.2025.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, направление исследования: пункты специальности №2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний), №3 (обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов)

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе научных статьях в научных журналах, входящих в международную базу данных SCOPUS – 3 научные статьи, иных публикаций, в том числе и в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференциях – 3.

### **Общая характеристика структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа Ширкунова Александра Павловича построена в традиционном стиле, изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из

введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике больных и методам исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 221 источник, из них 47 – отечественные авторы, 174 – зарубежные. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 21 таблицей.

**Во введении** дано обоснование актуальности диссертационной работы, представлена цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, данные по внедрению в клиническую и учебную работы. Цель работы определена четко, задачи сформулированы корректно, направлены на достижение цели исследования. Разделы «Научная новизна» и «Практическая значимость» отражают проведенный автором анализ по изучению влияния причин нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку на течение острого билиарного панкреатита.

**В первой главе «Обзор литературы»** проведён анализ актуальных литературных данных по концепции патогенеза билиарного панкреатита, разобраны причины нарушения оттока желчи в ДПК (холедохолитиаз, микролитиаз и сладж, вклиненный конкремент).. Показано эволюционное развитие подходов к диагностике и лечению билиарного панкреатита. Особое внимание уделено критериям тяжести ОБП. Акцентируется внимание на миниинвазивных транспапиллярных методах лечения, показаниях к проведению ЭПСТ, стентированию главного панкреатического протока, дренированию билиарного тракта. Проанализированы аспекты хирургического лечения желчнокаменной болезни – холецистэктомии - как метода предотвращения рецидива ОБП. Анализ литературы позволил автору сделать обоснованное заключение о том, что наиболее важные проблемы острого билиарного панкреатита, которые явились предметом изучения в данной работе, являются актуальными.

**Во второй главе «Клиническая характеристика больных и методы исследования»** автор представил клиническую характеристику 111 больных острым билиарным панкреатитом. Все пациенты страдали желчнокаменной болезнью. Хронический калькулезный холецистит был выявлен у 96 пациентов, острый калькулезный холецистит – у 9 пациентов, ранее перенесенная холецистэктомия отмечена у 6 пациентов. Диагноз острого панкреатита устанавливали согласно международным и отечественным рекомендациям. Тяжесть состояния пациентов оценивали по наличию и длительности органной недостаточности. О наличии некроза ПЖ судили по данным стандартной КТ с болюсным контрастированием и перфузионной КТ. Некроз паренхимы

оценивали по критериям конфигурации некроза, прогнозирование некроза – по данным линейной скорости артериального кровотока. Для оценки распространенности парапанкреатита использовали классификацию Ishikawa и соавт. Оценку острого холангита проводили по Токийским рекомендациям 2018 года.

В зависимости от причины нарушения оттока желчи (по данным дуоденоскопии и ЭПСТ) автор выделил 3 группы больных: билиарный сладж (23), вклиненный конкремент (33), холедохолитиаз без острой обтурации желчного протока (35). 4 группу составили 20 пациентов, у которых, несмотря на соответствие критериям включения, после проведения дуоденоскопии инвазивных вмешательств не производили.

В работе использованы современные диагностические методы: инструментальные (УЗИ, КТ, МРТ), эндоскопические (эзофагогастродуоденоскопия с обязательным осмотром области большого сосочка двенадцатиперстной кишки для оценки папиллита), лабораторные (общепринятые показатели, отражающие систему гомеостаза, системную воспалительную реакцию, состояние печени, поджелудочной железы). Особое место уделено оценке уровня прокальцитонина, не только как маркера инфицирования, но и как критерия системной воспалительной реакции, определяющего органный дисфункцию в первые дни болезни.

В работе проведен анализ проведенных методов лечения: консервативного, эндоскопических транспапиллярных вмешательств (ЭПСТ, назобилиарное дренирование, стентирование протока ПЖ), лапароскопической холецистэктомии, санационным вмешательствам по поводу парапанкреатита (чрескожное дренирование скоплений под контролем УЗИ, операции).

В главе представлена методика статистического анализа. Для сравнения групп автор использовал однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки. Для признаков, распределение которых отличалось от нормального - критерий Манна-Уитни. С целью оценки эффективности метода диагностики использовался ROC – анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Данные главы свидетельствуют о том, что работа основана на достаточном числе клинических наблюдений, в ней использованы современные технологии диагностики и лечения.

**Третья глава «Критерии тяжести острого билиарного панкреатита»** представляет результаты сравнительного анализа групп больных по различным параметрам. Сформированы 4 группы пациентов, согласно причинам билиарной обструкции: 1 – причиной нарушения оттока желчи был билиарный сладж, 2 –

вклиненный конкремент, 3 – холедохолитиаз без острой обструкции желчного протока, 4 – пациенты, у которых после проведения дуоденоскопии ЭПСТ не выполняли. При анализе по уровню билирубина, цитолитических ферментов и активности  $\alpha$  – амилазы крови было выявлено, что группы были однородны.

По критериям наличия органной недостаточности было показано, что ОБП приводил к дисфункции органов у 35% больных, у 65 % она отсутствовала, что согласуется с данными литературы. Однако при сравнении групп между собой автор выявил различия. В группах билиарного сладжа и вклиненного конкремента органная недостаточность отмечена у 48% и 41%, тогда как при холедохолитиазе этот процент был достоверно ниже - 20%. В группе с холедохолитиазом длительность болезни до госпитализации была достоверно выше у пациентов с органной недостаточностью, составила  $127 \pm 70$  (n = 7), тогда как при отсутствии органной дисфункции -  $40 \pm 24$  (n = 28),  $p < 0.042$ .

Большое внимание уделено в работе изучению причин развития органной недостаточности при ОБП: холангита и некроза ПЖ. Было выявлено, что среди пациентов без ОН острый холангит по Токийским критериям отсутствовал или был легкой степени, тогда как у пациентов с органной недостаточностью достоверно преобладали пациенты с холангитом средней степени тяжести и тяжелым. Данные по изучению состояния паренхимы ПЖ по данным КТ у 60 больных различных групп позволили автору выявить интересную закономерность: некроз ПЖ в группе пациентов с билиарным сладжем в ОЖП встречался чаще, по сравнению с группой холедохолитиаза ( $p < 0.05$ ) и вклиненного конкремента ( $p < 0.05$ ). У пациентов без органной недостаточности некроза паренхимы ПЖ выявлено не было, у 17 пациентов с транзиторной ОН некроз был выявлен у 4 пациентов, у 13 – отечный панкреатит. В то же время у всех 14 пациентов с персистирующей органной недостаточностью был выявлен некроз ПЖ, у 9 – глубокий некроз 1 типа конфигурации.

Данные, представленные в работе, свидетельствуют, что лабораторные показатели билирубина, цитолитических ферментов, активности  $\alpha$  – амилазы не отражали тяжесть органной дисфункции. Уровень прокальцитонина 0,6 нг/мл и более в первые дни болезни обладал хорошей диагностической ценностью для прогнозирования органной недостаточности и большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с уровнем СРБ и лейкоцитов.

В главе представлен материал об острых изменениях БС ДПК (папиллит) у пациентов ОБП. Автор доказал, что этому признаку следует уделять внимание. Папиллит

встречался чаще у пациентов с вклиненным конкрементом и билиарным сладжем, влиял на выраженность желчной гипертензии, что проявлялось в большем диаметре ОЖП, наблюдался чаще у пациентов с некрозом ПЖ. Отмечен важный признак соответствия наличия сладжа в желчном пузыре и папиллита у пациентов 1 группы, где причиной нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку был сладж в желчном протоке. Эти данные, а именно наличие сладжа в желчном пузыре могут служить уточняющим критерием причины острого панкреатита при отсутствии данных за холедохолитиаз, о чем сейчас идет дискуссия в литературе.

**Четвертая глава «Результаты лечения пациентов с острым билиарным панкреатитом»** свидетельствует об анализе методов лечения у 111 пациентов: консервативная терапия, транспапиллярных (ЭПСТ, литоэкстракция, назобилиарное дренирование, стентирование протока ПЖ), санационных вмешательств на забрюшинной клетчатке по поводу парапанкреатита (чрескожные вмешательства под контролем УЗИ, оперативное лечение без предварительных вмешательств, двухэтапные вмешательства). Анализ, проведенный автором, показал, что критерии тяжести ОБП, (холангит и некроз ПЖ) определяли показания к инвазивным вмешательствам и влияли на результаты лечения. У пациентов с органной недостаточностью чаще выполняли стентирование протока ПЖ ( $p = 0.01$ ), а также вмешательства, связанные с последствиями панкреонекроза и распространенного парапанкреатита: чрескожные пункции и дренирования под УЗ-наведением ( $p = 0.001$ ), оперативное лечение (без предварительных пункций,  $p = 0.001$ ) и двухэтапное лечение ( $p = 0.001$ ). Применяемые методы лечения также зависели от причины билиарного блока: у пациентов с билиарным сладжем и вклиненным конкрементом после ЭПСТ с литоэкстракцией чаще применяли стентирование протока ПЖ, у пациентов с холедохолитиазом – назобилиарное дренирование. У пациентов с билиарным сладжем чаще выполнялись вмешательства на забрюшинной клетчатке, что было обусловлено парапанкреатитом вследствие глубокого некроза ПЖ 1 типа конфигурации.

Отдельное место занимает позиция о проведении лапароскопической холецистэктомии у больных ОБП. Как правило, ее выполняют в ту же госпитализацию у пациентов с легким течением болезни, тогда как при более тяжелом состоянии удаление желчного пузыря откладывают на второй этап. В представленной работе также показано, что лапароскопическая холецистэктомия чаще ( $p < 0,05$ ) выполнялись у пациентов без органной недостаточности. Однако автор показывает, что стентирование протока ПЖ у пациентов ОБП после устранения нарушений оттока желчи в двенадцатиперстную кишку

не приводит к осложнениям, а направлено на профилактику парапанкреатита и избежания отсроченной холецистэктомии.

Летальные исходы были у 4 (3,6%) из 111 пациентов: 2 - в группе билиарного сладжа, 1 – в группе холедохолитиаза, 1 – в группе 4. У всех был глубокий некроз 1 типа конфигурации, распространенный парапанкреатит, тяжелый острый холангит.

В разделе **заключение** подведены итоги проведенной работы.

**Выводы и практические рекомендации** диссертации логически вытекают из основных результатов исследования и соответствуют поставленным целям и задачам.

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

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ. Автореферат включает все требуемые разделы диссертационной работы, в частности, актуальность, материалы и методы исследования, результаты, выводы и практические рекомендации.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работы оформлена в соответствии с необходимыми требованиями. В работе приведены рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированных научных выводов. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Ширкунова Александра Павловича на тему: «Острый билиарный панкреатит: особенности течения, диагностика, лечение» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи особенностей

