

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной хирургии №2 Института хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шаповальянца Сергея Георгиевича 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

В последние годы в качестве значимых причин развития острого билиарного панкреатита (ОБП) рассматривают билиарный сладж и микролитиаз. Ключевой проблемой ургентной панкреатологии продолжает оставаться стратификация тяжести ОБП. Общеизвестным маркером тяжести острого панкреатита, согласно современным классификациям, служит факт присутствия и продолжительность органной недостаточности (ОН). Генез ОН при ОБП может быть обусловлен не только некрозом ПЖ, но и холангитом. Декомпрессия билиарного тракта посредством эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) с последующей литоэкстракцией является основным звеном в комплексном лечении больных ОБП. В то время как абсолютные показания к ЭПСТ при вклиненном конкременте не подвергаются сомнению, целесообразность ЭПСТ при иных причинах билиарного блока (холедохолитиаз без обструкции протока, билиарный сладж, микролитиаз) дискуссионна. Не менее актуальными представляются вопросы, касающиеся определения оптимальных временных рамок для выполнения лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) у данной категории больных, а также анализа факторов, лимитирующих возможность проведения операции в рамках одной госпитализации. Эти факторы определяют актуальность и целесообразность диссертационного исследования А.П. Ширкунова.

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 логично сформулированы задачи исследования.

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.

Научная обоснованность и достоверность полученных результатов, а также сформулированных на их основе выводов и практических рекомендаций, обеспечивается корректной постановкой задач исследования, репрезентативной методологией и адекватным применением методов статистического анализа. Личный вклад автора включает определение целевых ориентиров работы, разработку её концепции и задач, формирование оригинальной базы данных, проведение анализа научной литературы и статистическую обработку результатов. Разработанные в ходе исследования выводы создают предпосылки для оптимизации лечебной тактики и повышения эффективности лечения пациентов ОБП.

Достоверность полученных результатов и новизна исследования

В рамках настоящего исследования впервые проведен сравнительный анализ влияния различных форм нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку на клиническое течение ОБП на основе большого числа наблюдений (111 пациентов). В контексте современной патогенетической концепции, выделяющей билиарный и панкреатический типы ОБП, установлены различия в патогенетическом фоне развития органной недостаточности. Показано, что для пациентов с острой окклюзией (вклиненный конкремент) и холедохолитиазом характерен преимущественно холангиогенный генез осложнений, в то время как при билиарном сладже и микролитиазе доминирует некроз паренхимы поджелудочной железы.

Кроме того, доказано, что уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) и активность α -амилазы крови не коррелируют со степенью тяжести ОБП. В отличие от них, уровень прокальцитонина, определяемый в первые 24-48 часов заболевания, продемонстрировал прогностическую значимость в отношении развития системных осложнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертации установлены и патогенетически обоснованы особенности течения острого панкреатита в зависимости от этиологии билиарной обструкции. Выявленные причинно-следственные связи позволяют прогнозировать риск развития и характер органной недостаточности. Доказана целесообразность ранней декомпрессии билиарного тракта не только в случае окклюзии вклиненным конкрементом, но и билиарным сладжем в общем желчном протоке. Данная стратегия способствует регрессии симптоматики острого панкреатита и снижает вероятность развития среднетяжелых и тяжелых форм острого холангита. Кроме того, подтверждена клиническая значимость стентирования панкреатического протока после выполнения ЭПСТ и эвакуации конкрементов и сладжа из общего желчного протока.

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. С.С. Юдина» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ.

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 статей 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 конференций – 3. 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).

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.

Введение содержит развернутое обоснование актуальности исследования, в котором сформулированы его цель, задачи, а также положения, выносимые на защиту. Аргументированно раскрыты научная новизна и практическая значимость работы, подтвержденные данными о внедрении результатов диссертации в клиническую практику и учебный процесс. Цель исследования сформулирована конкретно, а поставленные задачи логически вытекают из цели работы и адекватны методам ее достижения. Содержание разделов, посвященных научной новизне и практической значимости, полностью отражают глубину проведенного анализа по установлению корреляции между различными формами билиарной обструкции и особенностями течения ОБП.

Первая глава, представляющая собой обзор литературы, содержит системный анализ современных научных данных, касающихся концепций патогенеза ОБП. В ней детализированы этиологические факторы билиарной обструкции (холедохолитиаз, микролитиаз, билиарный сладж, вклиненный конкремент) и прослежена эволюция диагностических и лечебных подходов. Значительное место в обзоре отведено критическому анализу критериев стратификации тяжести ОБП, а также обоснованию применения малоинвазивных транспапиллярных вмешательств. Детально рассмотрены показания к ЭПСТ, стентированию панкреатического протока и дренированию желчных путей. Кроме того, проанализирована роль холецистэктомии как ключевого метода профилактики рецидивов ОБП в рамках хирургического лечения желчнокаменной болезни. Проведенный анализ релевантных источников позволил автору аргументировать

актуальность и научную значимость проблематики, избранной для исследования в настоящей работе.

Во второй главе «**Клиническая характеристика больных и методы исследования**» автор представил клиническую характеристику 111 больных ОБП. 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.

Методологическая база исследования включала комплекс современных диагностических подходов:

- Инструментальную диагностику: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).
- Эндоскопическую диагностику: эзофагогастродуоденоскопия с прицельной оценкой состояния большого сосочка двенадцатиперстной кишки для верификации папиллита.
- Лабораторную диагностику: анализ общепринятых биохимических и клинических показателей, характеризующих состояние гемостаза, выраженность системного воспалительного ответа, а также функциональный статус печени и поджелудочной железы.

Особое значение в рамках работы уделялось определению уровня прокальцитонина, который рассматривался не только в качестве маркера бактериальной инфекции, но и как возможный ключевой предиктор развития ОН в дебюте заболевания, отражающий тяжесть системного воспаления.

В работе выполнен сравнительный анализ эффективности различных методов лечения, включая консервативную терапию, эндоскопические транспапиллярные вмешательства (ЭПСТ, назобилиарное дренирование, стентирование панкреатического протока), лапароскопическую холецистэктомию, а также санационные вмешательства при парапанкреатите (чрескожное дренирование жидкостных скоплений под ультразвуковым контролем, оперативные вмешательства).

Отдельный раздел посвящен описанию методики статистической обработки данных. Сравнение групп по количественным признакам, распределенным в соответствии с нормальным законом, проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным тестом Тьюки. Для сравнения групп по признакам, распределение которых отличалось от нормального, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Диагностическая эффективность методов оценивалась с помощью ROC-анализа 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»** посвящена результатам сравнительного анализа групп больных по различным параметрам. Автором были 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 α – амилазы крови было выявлено, что группы были однородны.

По критериям наличия ОН было показано, что ОБП приводил к дисфункции органов у 35% больных, в то время как у 65 % она отсутствовала – полученные автором данные согласуются с мировыми статистическими данными. Однако при сравнении групп между собой автором были выявлены различия. В группах 1 и 2 ОН отмечена у 48% и 41% соответственно, тогда как в группе 3 этот процент был достоверно ниже - 20%. В группе с холедохолитиазом длительность болезни до госпитализации была достоверно выше у пациентов с органной недостаточностью, составила 127 ± 70 (n = 7), тогда как при отсутствии органной дисфункции – 40 ± 24 (n = 28), $p < 0.042$.

Центральное место в исследовании занял анализ этиопатогенетических факторов развития ОН при ОБП, в частности, роли острого холангита и некроза поджелудочной железы. Было выявлено, что среди пациентов без ОН острый холангит по Токийским

критериям отсутствовал или был легкой степени, в то же время, в когорте с ОН статистически значимо преобладали случаи холангита средней тяжести и тяжелого течения.

Анализ КТ ПЖ у 60 пациентов позволил автору выявить различия между причиной нарушения оттока желчи и характером поражения паренхимы ПЖ.

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

В главе представлены результаты исследования острых изменений большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БС ДПК), а именно папиллита, у пациентов ОБП. Автором установлена клиническая значимость данного признака, требующая его обязательной оценки. Выявлена значимая связь между наличием сладжа в желчном пузыре и папиллитом у пациентов с билиарным сладжем в качестве причины обструкции. Полученные данные позволяют рассматривать обнаружение сладжа в желчном пузыре в качестве уточняющего диагностического критерия билиарной этиологии панкреатита при отсутствии признаков холедохолитиаза, что вносит вклад в развитие дискуссии в научной литературе.

Четвертая глава **«Результаты лечения пациентов с острым билиарным панкреатитом»**. В данной главе представлен комплексный анализ результатов применения различных методов лечения у 111 пациентов с ОБП. Исследуемый арсенал методов лечения включал консервативную терапию, эндоскопические транспапиллярные вмешательства (ЭПСТ, литоэкстракция, назобилиарное дренирование, стентирование панкреатического протока), а также санационные вмешательства на забрюшинной клетчатке по поводу парапанкреатита (чрескожные вмешательства под УЗ-контролем, первичные и двухэтапные оперативные лечения).

Проведенный анализ демонстрирует, что ключевые критерии тяжести ОБП — а именно, наличие тяжелого холангита и некроза ПЖ — определяли показания к инвазивным вмешательствам и существенно влияли на исходы лечения. У пациентов с органной недостаточностью достоверно чаще выполнялось стентирование панкреатического протока ($p = 0,01$), а также вмешательства, направленные на санацию последствий панкреонекроза и распространенного парапанкреатита: чрескожные дренирования под УЗ-наведением ($p = 0,001$), оперативное лечение без предварительных пункций ($p = 0,001$) и двухэтапные вмешательства ($p = 0,001$). Выбор тактики также

зависел от этиологии билиарной обструкции. После ЭПСТ с литоэкстракцией у пациентов с билиарным сладжем и вклиненным конкрементом значимо чаще применяли стентирование панкреатического протока, тогда как при холедохолитиазе преобладало назобилиарное дренирование. Пациенты с билиарным сладжем чаще нуждались в вмешательствах на забрюшинной клетчатке, что было обусловлено развитием парапанкреатита на фоне глубокого некроза поджелудочной железы 1-го типа.

Отдельно рассмотрен вопрос сроков выполнения ЛХЭ у больных ОБП. Показано, что при легком течении заболевания ЛХЭ, как правило, выполнялась в ходе одной госпитализации, в то время как у пациентов в тяжелом состоянии операция откладывалась на второй этап. Статистически подтверждено, что ЛХЭ достоверно чаще ($p < 0,05$) выполнялась пациентам без органной недостаточности. Важно, что автор демонстрирует безопасность и целесообразность стентирования панкреатического протока после устранения билиарной обструкции, подчеркивая его роль в профилактике парапанкреатита и создании условий для выполнения холецистэктомии в оптимальные сроки. Летальность в исследованной когорте составила 3,6% (4 случая из 111)..

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.

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 диагностики и лечения билиарного панкреатита, имеющей существенное значение для

