

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургических дисциплин Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Агапова Михаила Андреевича о диссертационной работе Токарева Марка Валерьевича «Синдром повреждения панкреатического протока при остром панкреатите: ранняя диагностика, лечение», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

### Актуальность темы диссертационной работы

Острый панкреатит (ОП) остается одним из самых распространенных хирургических заболеваний. При этом летальность, несмотря на современные методы диагностики и лечения летальность, при тяжелом остром панкреатите с развитием органной недостаточности остается на высоком уровне, и может достигать 40 %.

В настоящее время, для стратификации больных используют критерии, основанные на выраженности органной дисфункции. Однако, такой подход не дает информацию о морфологическом субстрате болезни, локальных осложнениях (острых жидкостных скоплениях, парапанкреатите) и не дает информации о показаниях для проведения инвазивных вмешательств.

В то же время, в 16-50% случаев некроза паренхимы поджелудочной железы развивается повреждение панкреатического протока, которое способствует формированию внутреннего панкреатического свища, приводя к клинически значимым местным осложнениям (прогрессирующим острым жидкостным скоплениям, парапанкреатиту). Диагностика повреждения панкреатического протока у больных панкреонекрозом в первую фазу острого

панкреатита не стандартизована и, как правило, рассматривается в отсроченном порядке.

Целью работы явилось улучшение результатов лечения больных панкреонекрозом путем ранней диагностики повреждения протока поджелудочной железы в зоне некроза и уточнения показаний к миниинвазивным вмешательствам в первую фазу болезни.

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

Диссертационная работа Токарева М.В. посвящена актуальной проблеме ранней диагностики и лечения повреждения панкреатического протока при остром панкреатите. Автор предлагает подход к стратификации пациентов с использованием перфузионной компьютерной томографии (пКТ) для прогнозирования глубокого некроза и повреждения протока уже в первые 1–2 дня заболевания. Исследование выполнено на высоком уровне с соблюдением всех методологических и этических норм. Выводы и рекомендации автора хорошо аргументированы и подтверждены данными исследования. Полученные результаты детально проанализированы, с использованием современных статистических методов. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из проведенного исследования и имеют научно-практическую ценность. Материалы диссертации были представлены на российских и международных научных мероприятиях, что свидетельствует о её значимости для медицинского сообщества.

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

Исследование основано на анализе 172 пациентов, что является достаточным для статистических выводов. Последовательное решение задач исследования приводит к достижению поставленной цели. Результаты

исследования подробно обсуждены в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы таблицами, графиками и рисунками. Проведенная проверка первичной документации подтверждает подлинность исходных данных.

Впервые доказана возможность прогнозирования глубокого некроза и повреждения протока ПЖ с помощью пКТ в первые 48 часов ОП. Определены ключевые параметры скорости артериального кровотока (Arterial flow: 39–53 мл/мин/100 мл для зон глубокого некроза), что позволяет планировать ранние миниинвазивные вмешательства.

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

Проведено сравнение различных параметров, отражающих тяжесть острого панкреатита - клинических (наличие и длительность органной недостаточности), интегральных показателей (APACHE II, Marshall, BISAP) - с различной конфигурацией некроза ПЖ. Изучена роль распространенного парапанкреатита, обусловленного повреждением протока ПЖ, в качестве критерия тяжести острого панкреатита.

На основании сравнения данных перфузионной КТ, выполненной в 1-2 день острого панкреатита, с показателями стандартной МСКТ с внутривенным контрастированием, проведенной на 3-9 день болезни, показана возможность раннего прогнозирования глубокого некроза и повреждения протока поджелудочной железы, что целесообразно для планирования миниинвазивных вмешательств в первую фазу болезни. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также в практической работе 1-го хирургического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, направления исследований: пункты паспорта 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 исследования опубликовано в 5 печатных работах, в том числе научных статьях в научных журналах, входящих в международную базу данных SCOPUS – 3 научные статьи (1 клинический случай), иных публикаций, в том числе и в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

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

Диссертационная работа Токарева М.В. выполнена в традиционном формате. Общий объем исследования составляет 129 страниц машинописного текста, который включает оглавление, введение, обзор литературы, главу по характеристике клинических наблюдений и методов исследования, две главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 186 источников (включая 130 иностранных публикаций). Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и 33 таблицами для наглядного представления данных.

Во введении содержится детальное обоснование актуальности выбранной темы, в ней четко сформулированы цель и задачи исследования. Представлено аргументированное описание научной новизны и практической значимости.

В первой главе «Обзор литературы» приведены основные современные

концепции острого панкреатита, комплексно разобраны наиболее известные критерии тяжести ОП, с указанием их положительных и отрицательных сторон. Отражена проблема повреждения панкреатического протока, его роль в развитии местных осложнений, тяжести острого панкреатита, представлены данные о диагностике и подходах к лечению. На основании обзора литературы автор констатирует, что выбранная тема диссертации является актуальной. Анализ литературных данных отражает глубокую теоретическую проработку темы и понимание автором ключевых дискуссионных вопросов.

Вторая глава содержит информацию о дизайне исследования с указанием критериев включения, невключения и исключения. Работа основана на результатах диагностики и лечения 172 больных острым панкреатитом. Подробно описаны методы статистической обработки, используемые пакеты программ, которые являются достаточными, соответствуют дизайну, цели и задачам исследования.

В третьей главе анализируются данные МСКТ 147 больных для определения конфигурации и глубины некроза, выраженности парапанкреатита. Некроз паренхимы ПЖ был выявлен у 97 (66%) больных (1 тип конфигурации - у 88, 2 тип – у 9), интерстициальный панкреатит – у 50 пациентов. Глубокий некроз 1 типа конфигурации был выявлен у 50 больных, неглубокий – у 38, 2 тип конфигурации некроза – у 9, интерстициальный панкреатит – у 50 пациентов. Для сравнения тяжести ОП все больные были стратифицированы по Атлантской классификации 2012, на момент поступления в стационар оценены по интегральным шкалам APACHE II, Marshall, BISAP.

Анализ групп по наличию и длительности ОН показал, что в группе с глубоким некрозом 1 типа конфигурации было достоверно больше больных с тяжелым течением ОП,  $p < 0,001$ . Также в работе показано, что у пациентов с распространенным парапанкреатитом чаще развивается персистирующая ОН,  $p < 0,001$ . Пациенты с распространенным парапанкреатитом на момент поступления при оценке по шкалам APACHE II и Marshall достоверно были

тяжелее чем пациенты с локальным парапанкреатитом,  $p < 0,001$ . При сравнении тяжести по шкале BISAP достоверной разницы не выявлено.

Также автор достоверно доказал, что глубокий некроз 1 типа конфигурации чаще приводит к развитию внутренней панкреатической фистулы и как следствие - распространенному парапанкреатиту. В группе глубокого некроза преобладали распространенные формы, в то время как в группе неглубокого некроза и 2 типа конфигурации парапанкреатит достоверно чаще носил локальный характер, а при интерстициальном панкреатите чаще не развивался. Выявленная взаимосвязь между глубиной некроза и развитием органной недостаточности имеет важное значение для прогнозирования течения заболевания.

Проанализированы результаты лечения 147 больных. У 18 из 147 (12,2%) больных наступил летальный исход. Летальные исходы наблюдались только у больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации. У всех причиной смерти была органная и чаще ПОН, у 17 из 18 был выявлен распространенный парапанкреатит. Указана также важная деталь в определении показаний к транспапиллярному эндоскопическому дренированию панкреатического протока: неэффективность методики при протяженном некрозе и достижение положительного эффекта при локализации некроза в шейке железы (непротяженный некроз).

В четвертой главе проанализированы данные перфузионной КТ, выполненной в первые 2 дня ОП у 76 больных. Автор сопоставил показатель скорости артериального кровотока на единицу объема за 1 мин мл/100г/мин с данными МСКТ выполненным у 51 больного. Некроз ПЖ при МСКТ выявлен у 25 (49 %) из 51 больного. Глубокий некроз определен у 16, неглубокий некроз - у 9. У 26 пациентов при проведении МСКТ зон некроза не выявлено.

Показано, значимое снижение скорости артериального кровотока в пределах 39-53 мл/мин/100 мл приводит к развитию глубокого некроза паренхимы. У пациентов с неглубоким некрозом и с интерстициальным панкреатитом скорости артериального кровотока варьировала в пределах от 74 до

113 мл/мин/100 мл и выше. Полученные значения скорости артериального кровотока могут служить объективными маркерами для принятия клинических решений уже в первые сутки госпитализации.

В разделе заключение подведены итоги проведенной работы. Выводы и практические рекомендации диссертации логически вытекают из основных результатов исследования и соответствуют поставленным цели и задачам. Работа отличается методологической строгостью, глубиной анализа и практической направленностью полученных результатов.

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

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

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

Диссертационная работа 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 не имею.


### **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 лечению 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.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических дисциплин Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»



Агапов Михаил Андреевич

Подпись доктора медицинских наук, М.А. Агапова «подтверждаю», секретарь Ученого совета образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»



Ушакова Людмила Олеговна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта"  
Адрес: 236041, Россия, г. Калининград, ул. А. Невского, д.14  
Телефон: +7 (4012) 59-55-95;  
Email: [post@kantiana.ru](mailto:post@kantiana.ru);  
Официальный сайт: <https://kantiana.ru>

