

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» Роголя Михаила Леонидовича на диссертацию 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

Диссертация посвящена ранней диагностике повреждения протока поджелудочной железы, как критерия тяжести острого панкреатита (ОП) и показаниям к инвазивным вмешательствам. Оценка тяжести острого панкреатита остается краеугольным камнем urgentной панкреатологии. Большинство существующих критериев отражают наличие или отсутствие органной дисфункции, не позволяя прогнозировать местные осложнения и не определяют хирургическую тактику у больных. Основанные на данных компьютерной томографии с внутривенным контрастированием (МСКТ) оценочные системы Бальтазара и Мортеля имеют временные ограничения (не ранее 72 часа от появления первых симптомов). Пересмотренная классификация Атланты ориентируется на наличие и длительность органной недостаточности (ОН): до 48 час – транзиторная, характеризует панкреатит средней тяжести, более 48 час – персистирующая, характерна для тяжелого ОП. Недостатком ее является отсутствие указаний на субстрат, а именно некроз поджелудочной железы и парапанкреатит, которые вносят весомый вклад в развитие ранней ОН. Остается нерешенным вопрос о ранней диагностике повреждения протока поджелудочной железы для определения лечебной тактики, что определяет актуальность работы.

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

Диссертационная работа Токарева Марка Валерьевича основана на результатах обследования и лечения 147 пациентов, которые с 2016 по 2022 г находились на лечении по поводу острого панкреатита в ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ. Критериями включения были: установленный диагноз ОП, поступление в стационар не позднее 72 часов от начала болезни, выполнение МСКТ с болюсным контрастированием в течение первых 7 дней болезни и/или перфузионная компьютерная томография не позднее 72 часов от манифестации ОП. Грамотная постановка задач исследования, методология исследования и использованные методы статистической обработки позволяют считать высказанные положения, выводы и практические рекомендации убедительными и научно обоснованными. По теме диссертационной работы опубликовано 3 научные работы, все из них в журналах, включенных в перечень ВАК и Scopus. Результаты работы доложены на конгрессе международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (2022), российского общества хирургов-гастроэнтерологов (2023).

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Впервые 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.

Впервые 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 и повреждения протока поджелудочной железы, что целесообразно для планирования миниинвазивных вмешательств в первую фазу болезни.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость диссертационной работы состоит в определении диапазона показателей скорости артериального кровотока при проведении перфузионной компьютерной томографии позволяющих прогнозировать дальнейшее формирование глубокого некроза паренхимы поджелудочной железы и определять показание к ранним миниинвазивным вмешательствам.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, а также в практической работе 1-го хирургического отделения ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина» ДЗМ.

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 Марка Валерьевича построена в традиционном стиле, изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы, посвященной клинической характеристике больных и методам исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 186 источника, из них 130 зарубежных. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 33 таблицами.

Во введении дано обоснование актуальности темы диссертационной работы, представлена цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна 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 «Практическая значимость» отражают проведенный автором анализ по изучению возможности

перфузионной компьютерной томографии в ранней диагностике повреждения панкреатического протока.

В первой главе «Повреждение протока поджелудочной железы при остром панкреатите: необходимость ранней диагностики, лечение» проведен анализ актуальных литературных данных по возможностям диагностики и лечения синдрома повреждения панкреатического протока при остром панкреатите. Показано эволюционное развитие подходов к диагностике и лечению острого панкреатита, особое внимание уделено проблеме синдрома повреждения панкреатического протока. Анализ литературы позволил автору сделать обоснованное заключение, что ранняя диагностика повреждения протока ПЖ необходима для разработки новых подходов к лечению больных. Однако рекомендованных методов такой диагностики при ОП нет.

Во второй главе «Характеристика клинических наблюдений и методы исследования» автор подробно описывает характеристику клинических наблюдений и методы обследования, лечения и наблюдения пациентов. Работа основана на результатах диагностики и лечения 172 пациентов с острым панкреатитом. Диагноз ОП устанавливали согласно критериям пересмотренных рекомендаций Атланты от 2012 года. Тяжесть состояния пациентов оценивали по наличию и длительности органной недостаточности, интегральным шкалам тяжести: APACHE II, Marshall и индексу BISAP. Некроз ПЖ оценивали по критериям конфигурации некроза: глубине, локализации по анатомическим зонам (головка, шейка, тело, хвост), присутствию жизнеспособной паренхимы дистальнее некроза. Исследовались 4 группы пациентов: 1 - глубокий некроз 1 типа конфигурации, 2 - неглубокий некроз 1 типа конфигурации, 3 - интерстициальный панкреатит и 4 группа - 2 тип конфигурации некроза. Для диагностики некроза ПЖ использовали у 147 больных выполнена МСКТ. У 147 больных выполнена МСКТ (у 51 из них и перфузионная КТ), у 25 – только перфузионная КТ. Для сравнения групп автор использовал однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки. Для признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерий Манна-Уитни. Данные главы свидетельствуют, что работа основана на достаточном числе клинических наблюдений, в ней использованы современные технологии диагностики и лечения.

Третья глава «Повреждение протока поджелудочной железы в зоне глубокого некроза паренхимы как показатель тяжести острого панкреатита, определяющий подход к лечению» представляет результаты сравнительного анализа групп больных по различным параметрам. При сравнении групп по наличию и длительности ОН, автор

показал, что в группе с глубоким некрозом 1 типа конфигурации было достоверно больше больных с тяжелым течением ОП, $p < 0,001$. Анализ позволил автору установить роль распространенного парапанкреатита в генезе ранней органной недостаточности. У пациентов с распространенным парапанкреатитом чаще развивается персистирующая органная недостаточность (длится более 48 часов), $p < 0,001$. 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 выполнен анализ повреждения протока ПЖ по наличию панкреатической фистулы, подтвержденной высокой активностью α -амилазы в ОЖС. Было установлено, что глубокий некроз 1 типа конфигурации достоверно чаще приводит к развитию внутреннего панкреатического свища. Таким образом, в диссертации убедительно показано, что глубокий некроз 1 типа конфигурации связан с повреждением протока ПЖ, развитием распространенного парапанкреатита, наблюдался у наиболее тяжелых больных с наличием ОН, в том числе персистирующей.

Проанализированы результаты лечения 147 больных. У 18 из 147 (12,2%) больных наступил летальный исход, у всех этих больных был глубокий некроз 1 типа конфигурации. В работе проведен, что очень важно, сравнительный анализ результатов лечения 18 умерших и 32 выписанных больных с глубоким некрозом 1 типа конфигурации. Они не отличались от 18 умерших по числу зон ПЖ с глубоким некрозом, превышающим одну (26 из 32 против 15 из 18), по распространенности парапанкреатита с 4 - 5 градациями (26 из 32 против 15 из 18). Показано, что причинами неэффективности лечения было несвоевременное дренирование скоплений с высокой активностью α -амилазы жидкости (это было сделано только на 3 неделе ОП), недооценка распространенности парапанкреатита и неэффективность эндоскопических транспапиллярных вмешательств (проведение стента через зону некроза в проток жизнеспособной железы) при протяженной зоне некроза паренхимы ПЖ.

Анализ данных, представленных в 3 главе диссертационной работы, позволил автору показать роль повреждения протока поджелудочной железы в развитии парапанкреатита и клинической тяжести больных. В отличие от существующих критериев тяжести (наличие органной недостаточности, показатели шкал) результаты работы позволяют конкретно определять тактику, исходя из морфологического субстрата. Для этого необходимо определить глубину и конфигурацию некроза ПЖ по данным КТ. При

наличии предикторов повреждения протока ПЖ (глубокий некроз 1 типа конфигурации), подтверждении внутреннего панкреатического свища (высокая активность α – амилазы в жидкостных скоплениях) у пациентов с прогрессирующими жидкостными скоплениями целесообразно решать вопрос о переводе внутреннего свища в наружный путем чрескожного дренирования в первую неделю болезни. Эндоскопическое транспапиллярное дренирование панкреатического протока целесообразно выполнять при непротяженных некрозах паренхимы по данным КТ.

Четвёртая глава «Значение перфузионной компьютерной томографии в прогнозировании глубокого некроза и повреждения протока поджелудочной железы в первые два дня острого панкреатита». Данные, полученные в 3 главе, показали необходимость ранней диагностики повреждения протока ПЖ в зоне некроза. Известно, что перфузионная КТ является одной из самых передовых технологий ранней оценки нарушенного кровоснабжения ткани. В представленной работе исследовали показатель скорости артериального кровотока на единицу объема за 1 мин мл/100г/мин в головке, шейке, теле и хвосте поджелудочной железы на 1-2 сутки ОП. В дальнейшем, на 3-7 день выполнялось МСКТ с определением зон некроза или жизнеспособной паренхимы ПЖ. Выполнено сопоставление данных скорости артериального кровотока с единицами плотности по данными МСКТ. Автор выявил, что в зонах со значительным уменьшением артериального кровотока в пределах 39-53 мл/мин/100 мл в последующем развивается глубокий некроз паренхимы. В то же время у пациентов с неглубоким некрозом и с интерстициальным панкреатитом при скорости артериального кровотока в пределах от 74 до 113 мл/мин/100 мл и выше. Эти данные учитывались при определении показаний для раннего (в первые два дня от начала ОП) стентирования протока ПЖ.

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

Выводы и практические рекомендации диссертации логически вытекают из основных результатов исследования и соответствуют поставленным цели 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 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,
заместитель директора по научной работе
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Михаил Леонидович Роголь

Подпись доктора медицинских наук, профессора
кандидат медицинских наук, Ученый секретарь
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
29.04.2025г.

Ольга Борисовна Шахова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения города Москвы». 129090, г. Москва, Большая Сухаревская
площадь, д.3. Тел.: +7(495) 620-10-78, e-mail: sklif@zdrav.mos.ru. Сайт: <https://sklif.mos.ru>