

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор
ФГБОУ ВО МГМСУ**

им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

Заслуженный врач РФ

доктор медицинских наук, профессор

Н.И. Крихели

2023 г.



Отзыв

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Мудряка Даниила Леонидовича на тему «Отдаленные последствия повреждений панкреатического протока при остром некротическом панкреатите», представленную 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 Д.Л. Мудряка, безусловно, является актуальной. Она посвящена отдаленным последствиям панкреонекроза, прогнозированию и предупреждению осложнений псевдокист и стойких панкреатических свищей. Актуальность работы имеет высокую медицинскую и социальную значимость и обусловлена рядом позиций.

Известно, что псевдокисты (ПК) формируются у 60% больных, перенесших острый некротический панкреатит (ОНП), часто принимают рецидивный характер и сопровождаются опасными для жизни осложнениями: разрывом, кровотечением, инфицированием. Наружные

панкреатические свищи (ПС), сформированные вследствие некроза и инвазивных вмешательств во время госпитализации по поводу панкреонекроза, в дальнейшем могут закрыться самостоятельно или принять стойкий характер. Прогностических критериев закрытия нет. Рецидивные ПК и персистирующие ПС формируют симптомокомплекс хронического панкреатита.

Авторитетные публикации под эгидой международных панкреатологических ассоциаций, основываясь на связи поздних осложнений панкреонекроза с нарушением целостности протока поджелудочной железы в области некроза, свидетельствуют о необходимости поиска способа ранней диагностики повреждения протока, разработки методов прогнозирования, профилактики осложненных ПК и персистирующих свищей и своевременного проведения плановых максимально корригирующих операций. В настоящее время практически все инвазивные вмешательства по поводу осложненных ПК производятся в экстренном порядке и сопровождаются высокой летальностью.

Разработка по предложению и под руководством Т.Г. Дюжевой в Сеченовском Университете нового классификационного критерия – конфигурации некроза ПЖ позволила в раннюю фазу острого панкреатита определить КТ-факторы риска повреждения протока ПЖ, а присутствие высокой активности α -амилазы в жидкостных скоплениях – подтвердить факт наличия панкреатического свища.

В связи с изложенным выше, изучение возможности прогнозирования и предупреждения поздних осложнений панкреонекроза, являющихся следствием повреждения протока в зоне некроза, с использованием критерия конфигурации некроза ПЖ, является своевременным шагом и обосновывает актуальность работы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Д.Л. Мудряка 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. Впервые на основании критерия конфигурации некроза ПЖ изучено влияние повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите на возможность прогнозирования поздних

осложнений панкреонекроза. Показано, что глубокий некроз поджелудочной железы и 1 тип конфигурации некроза определяют вероятность повреждения протока поджелудочной железы на этапе острого панкреатита, а также развитие псевдокист с жизнеугрожающими осложнениями и стойких панкреатических свищей. При отсутствии факторов риска повреждения протока и внутреннего панкреатического свища во время острого панкреатита (неглубокий некроз 1 типа и 2 тип конфигурации) осложнений формирующихся псевдокист не отмечено, свищи закрывались в течение 2 месяцев.

Выявлены два фактора, способствующие закрытию панкреатического свища у пациентов, перенесших глубокий некроз 1 типа конфигурации: атрофия паренхимы железы, поддерживающей свищ, и раннее, на этапе острого панкреатита, восстановление проходимости протока и пассажа сока от жизнеспособной паренхимы через зону некроза в двенадцатиперстную кишку.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полноценными и отвечают целям и задачам, поставленным в диссертационной работе.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Д.Л. Мудряка носит практический характер и решает важную для здравоохранения задачу – улучшение результатов лечения больных, перенесших панкреонекроз, путем прогнозирования и предотвращения последствий повреждения протока поджелудочной железы.

При этом, результаты, полученные автором исследования, имеют не только практическую, но и теоретическую значимость. Работа является продолжением исследований, проводимых на кафедре госпитальной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, по разработке новых классификационных критериев диагностики некроза поджелудочной железы и дифференцированного подхода к лечению тяжелого острого панкреатита. В работе представлен анализ изменений паренхимы и протока поджелудочной железы на этапе между острым некротическим панкреатитом и последующим хроническим панкреатитом. Это очень важно, так как исследования о непрерывном переходе острого панкреатита в хронический панкреатит через этап рецидивирующего ОП сегодня, согласно мировой литературе, являются приоритетными. Выявлены причинно-следственные связи, с помощью которых можно прогнозировать формирование осложненных псевдокист и стойких панкреатических свищей уже на этапе острого панкреатита. Работа продемонстрировала возможность использования критерия

конфигурации некроза ПЖ не только на этапе острого панкреатита для ранней диагностики повреждения протока и определения показаний к ранним мини-инвазивным вмешательствам, но и как фактора прогноза осложнений со стороны формирующихся псевдокист, а также персистирующих панкреатических свищей.

Доказана целесообразность стентирования протока через зону глубокого некроза головки, шейки и тела поджелудочной железы в ранние сроки острого панкреатита, что способствовало закрытию панкреатического свища и предотвращало атрофию паренхимы, расположенную за областью некроза в отдаленные сроки.

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. Являлся лечащим врачом проспективной группы пациентов. Проводил анализ и интерпретацию полученных данных, статистическую обработку. Сформированы выводы, позволяющие предупредить развитие осложнений после перенесенного панкреонекроза и практические рекомендации по динамическому наблюдению пациентов данной категории. Результаты исследований представлены в докладах на конгрессах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Диагностика повреждения протока поджелудочной железы и тактика ведения больных на этапе панкреонекроза с последующим использованием критериев конфигурации некроза поджелудочной железы для профилактики и предупреждения поздних осложнений 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 практику поликлинических отделений, оказывающих диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими панкреонекроз
- 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 результатам исследования автором опубликовано 4 работы: 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в изданиях, включенных в международную базу данных Scopus, 1 публикация в сборнике материалов международных и всероссийских конференций.

Основные положения и результаты исследования были представлены в докладах на VII Съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 21.10.21), XIV съезде хирургов России, доклады в секции молодых учёных и в основной программе (Москва, 27.11.22).

Структура работы, оценка содержания и завершенности

Диссертация Д.Л. Мудряка изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию клинических наблюдений и методов исследования, 2 глав, посвященных анализу результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 39 рисунками и 9 таблицами. Библиографический указатель представлен 125 источниками, из них 105 – иностранные авторы, 20 – отечественные.

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.

В обзоре литературы отражены современные представления о роли повреждения протока поджелудочной железы на этапе острого панкреатита в формировании осложнений хронического панкреатита. Данные литературы свидетельствуют, что поздние осложнения панкреонекроза – осложненные псевдокисты поджелудочной железы и персистирующие панкреатические свищи – развиваются у половины больных, перенесших острый некротический панкреатит. Известно, что они связаны с повреждением протока в зоне некроза при остром панкреатите, однако, факторы прогнозирования, а, следовательно, и предотвращения не разработаны, так как отсутствует четкий алгоритм диагностики повреждения протока при остром панкреатите. Необходимость разработки методов ранней диагностики повреждения протока реально существует, направлена на снижение летальности и предотвращения развития фиброза паренхимы. На основании обзора литературы автор обосновывает актуальность темы диссертации и определяет основные направления собственных исследований.

Во второй главе диссертационной работы Д.Л. Мудряк дает характеристику клинических наблюдений, представляет дизайн и методы исследования. Предметом исследования являлась роль повреждения протока поджелудочной железы на этапе острого панкреатита в прогнозировании поздних осложнений панкреонекроза. Объект исследования – 82 больных, у которых некроз поджелудочной железы был подтвержден данными компьютерной томографии (КТ). При анализе КТ на этапе острого панкреатита были оценены глубина некроза в сагиттальной плоскости и тип конфигурации некроза с учетом факторов риска повреждения панкреатического протока и формирования внутреннего панкреатического свища: глубина некроза более 50% 1 тип конфигурации. Дизайн исследования включал ретроспективное (54 больных) и проспективное (28 больных) одноцентровое когортное клиническое исследование. Отдаленные результаты изучены при отдельном рассмотрении динамики жидкостных скоплений в процессе формирования псевдокист (осложненные, не осложненные) и наружных панкреатических свищей (самостоятельно закрылись, стойкие). Период наблюдения пациентов после выписки от момента начала ОП составил от 0,5 до 180 месяцев (в среднем $19,7 \pm 21$ месяц). Состояние протока ПЖ в отдаленные сроки после перенесенного ОП оценивали по данным КТ с болюсным контрастированием и выборочно по данным МРХПГ.

Проведен анализ возможного влияния на динамику псевдокист и панкреатических свищей факторов риска повреждения протока ПЖ на этапе ОП (глубина некроза, тип конфигурации некроза, инвазивные вмешательства) и последующих изменений паренхимы ПЖ, определяющих снижение дебита панкреатического сока, выделяемого по ПС (атрофия/фиброз паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее зоны повреждения протока).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием статистического пакета программы «Microsoft Office Excel 2019». При изучении основных характеристик исследования использовались параметрические критерии, а данные описывались как проценты от общего числа, либо среднее \pm стандартное отклонение. Проверку нормальности распределения в выборках выполняли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных показателей выборок с распределением, приближенным к нормальному, использовался критерий Стьюдента, для выборок с распределением отличным от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Качественные показатели различных групп сравнивались с применением критерия χ^2 . Вероятность $p < 0,05$, рассматривалась достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами.

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

В третьей главе представлены результаты анализа по динамике панкреатических свищей у больных с различной конфигурацией некроза поджелудочной железы. Автор отметил,

что у 30 пациентов ПС в процессе наблюдения закрылся, у 23 – сохранялся. На этапе ОП у 48 был отмечен 1 тип конфигурации некроза, у 5 – 2 тип. Были выделены показатели, которые следует учитывать в прогнозировании закрытия ПС после некротического панкреатита: 1 – тип конфигурации некроза, 2 – глубина некроза ПЖ, 3 – объем функционально активной паренхимы, расположенной дистальнее некроза, что определяется локализацией поперечного некроза, 3 – время, прошедшее с момента возникновения ПС.

Исследования позволили сделать важное заключение. Глубина и конфигурация некроза ПЖ на этапе ОП может определять прогноз последующей динамики наружного панкреатического свища. Быстрое (в течение 2 мес.) закрытие ПС наблюдали при неглубоком некрозе 1 типа конфигурации (вероятность повреждения протока небольшая), при глубоком некрозе 2 типа конфигурации некроза (дистальнее повреждения отсутствует паренхима железы поддерживающая свищ), у пациентов в глубоком некрозом 1 типа конфигурации, у которых на этапе ОП была восстановлена проходимость протока через зону некроза с помощью стента, а также у пациентов с атрофией паренхимы ПЖ, расположенной дистальнее зоны повреждения протока. Последнее наблюдалось у пациентов с множественными некрозами 1 типа конфигурации, когда объем жизнеспособной паренхимы был сокращен уже на этапе ОП вследствие некротического повреждения.

Таким образом, выделены факторы, способствующие закрытию ПС: 2 тип конфигурации некроза независимо от его глубины, неглубокий (до 50%) некроз 1 типа, сохранный проток ПЖ в зоне глубокого некроза 1 типа конфигурации, атрофия функционально активной паренхимы ПЖ, расположенной за поперечным некрозом, наличие множественных некрозов в различных отделах ПЖ.

Четвертая глава исследования посвящена динамике жидкостных скоплений в отдаленные сроки после ОП у больных с различной конфигурацией некроза ПЖ. Проведенный автором анализ убедительно показал, что конфигурация и глубина некроза поджелудочной железы на этапе острого панкреатита являются важными критериями, определяющими вероятность осложнений ПК. Не осложненное течение ПК в процессе их формирования на фоне жидкостных скоплений (отсутствие увеличения их размеров, разрыва, инфицирования и геморрагических проявлений) наблюдалось у пациентов с неглубоким некрозом ПЖ при 1 типе конфигурации, либо при наличии конфигурации некроза ПЖ 2 типа. Таким образом, отсутствие факторов риска повреждения протока ПЖ и внутреннего панкреатического свища во время ОП позволяет прогнозировать не осложненное течение ПК. В то же время ПК, явившиеся следствием глубокого повреждения паренхимы ПЖ у пациентов с 1 типом конфигурации некроза, прогрессировали, на фоне увеличения объема сопровождалась инфицированием, разрывом или геморрагическими проявлениями. Экстренные операции по поводу осложнений

приводили к вынужденному формированию наружного панкреатического свища, что в дальнейшем потребовало выполнения дополнительных вмешательств, направленных на его закрытие. Для предупреждения осложненных псевдокист автор считает необходимым при наличии факторов риска повреждения протока ПЖ на этапе ОП своевременно переводить внутренний панкреатический свищ в наружный.

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 поздних осложнений некротического панкреатита и целесообразность использования критериев глубины и конфигурации некроза на этапе ОП для прогнозирования стойких панкреатических свищей и осложнений псевдокист. Принципиальных замечаний нет.

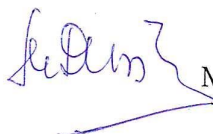
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мудряка Даниила Леонидовича на тему «Отдаленные последствия повреждений панкреатического протока при остром некротическом панкреатите» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи прогнозирования и предотвращения отдаленных последствий повреждения протока поджелудочной железы при панкреонекрозе, 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мудряк Даниил Леонидович 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 МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Протокол № 13 от 01 декабря 2023г.

Заведующий кафедрой
хирургических болезней и клинической
ангиологии ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
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 МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор

05.12.2023 г.



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, г. Москва, ул. Делегатская д. 20, стр. 1
Тел.: +7 (495) 609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru, m.dibirov@yandex.ru
Сайт: <https://www.msmsu.ru/>