

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Дибирова Магомедбека Дибирмагомедовича на диссертацию Шульгиной Маргариты Алексеевны на тему: Возможности прогнозирования течения асептического панкреонекроза по специальности 3.1.9. – Хирургия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Актуальность. Острый панкреатит относится к числу наиболее распространённых хирургических заболеваний, а доля больных с панкреонекрозом из их числа составляет 15-30%. Инфицирование очагов некроза у 40-80% больных является одной из главных причин высокой летальности. Имеет место прирост заболевания с течением времени. Количество больных с панкреонекрозом за последние 10 лет удвоилось, а количество случаев с распространёнными формами заболевания увеличилось в среднем на 10%. Уровень летальности при асептическом течении панкреонекроза составляет 10%, при тяжёлом течении асептического панкреонекроза достигает 30%, при инфицированных формах 50%.

Контроль развития некроза в поджелудочной железе в настоящее время является актуальной проблемой. Улучшение исходов деструктивного панкреатита во многом связано с возможностью прогнозирования его течения, с персонализированным подходом при лечении данных больных. На сегодняшний день клинически значимые критерии, позволяющие прогнозировать варианты клинических проявлений острого панкреатита, отработаны недостаточно и требуют дальнейшего изучения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Шульгиной М.А. не вызывает сомнений. В доказательство этого автор приводит достаточно убедительные аргументы. Все полученные результаты исследования подвергнуты полноценному анализу с

правильным выбором методов медицинской статистики. В частности, Шульгина М.А. доказала, что прогнозирование течения асептического панкреонекроза возможно с помощью применения методов многофакторного анализа. Для этого в алгоритм оценки состояния пациентов в ранние сроки заболевания автор включала наиболее значимыми клинические критерии, которые имеют по данным собственного исследования высокую степень обоснованности в обследовании пациентов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций. Работа выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне. Все методы исследования, использованные в диссертационной работе, соответствуют современным требованиям к проведению научных исследований. Для реализации задач исследования проведена комплексная оценка большого клинического материала.

Значимость для науки и практики. На основании комплексных исследований получены результаты, которые позволяют на ранних этапах развития заболевания в фазу асептического некроза провести прогнозирование течения данной патологии на основании выраженности клинических критериев. Также на начальных стадиях деструкции поджелудочной железы установлено значительное повышение в перитонеальном выпоте токсических соединений промежуточного метаболизма и определена клиническая значимость частоты полиморфизмов генов ADH1B, CYP2C19. При инфицированном панкреонекрозе частота их мутаций по гетерозиготному варианту наблюдается в 30-60% случаев. Для прогнозирования наличия осложнений острого асептического деструктивного панкреатита использовались регрессионный и дискриминантный анализы. В регрессионный входили следующие переменные: переменные кардиоинтервалографии: АМ0 (амплитуда моды), ИН (индекс напряжения); показатели оценки сердечно-сосудистой системы: МОС, ПСС; баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII; проведение операции; сроки поступления в стационар; этиология заболевания. Дискриминантный анализ использовался для прогнозирования в ранние сроки заболевания (первые 5

суток) вероятности развития в дальнейшем одного из вариантов течения асептического панкреонекроза: развитие перипанкреаического инфильтрата или панкреатического абсцесса, или гнойно-некротического панкреатита и, как следствие, оценка выбора метода лечения. Для этого использовались следующие показатели: пол; наличие мутаций в генах ADH1B, CYP2C19; показатели кардиоинтервалографии: М0 (мода), АМ0 (амплитуда моды), ΔX (вариационный размах); показатель оценки сердечно-сосудистой системы - СО; баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII.

Установлено, что прогностическая мощность данной системы составляет более 90% и может быть использована для назначения превентивной терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Представленные в диссертации положения и практические рекомендации могут быть внедрены в работу хирургических отделений лечебных учреждений, что позволит улучшить результаты лечения больных с панкреонекрозом. Результаты исследования Шульгиной М.А. можно использовать в учебном процессе на кафедрах хирургии, в институтах усовершенствования врачей, а также при обучении аспирантов.

Разработанная методика уже используется в работе хирургического отделения № 2, в отделении анестезиологии и реаниматологии ГАУЗ ЯО КБ №9. Результаты исследования внедрены в учебную программу кафедры госпитальной хирургии ЯГМУ.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертация построена традиционно. Она изложена на 176 страницах компьютерной печати. Состоит из введения и 5 глав, которые включают обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Научная работа изложена логично, доступно, хорошим литературным языком. Конкретный стиль изложения. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 10 рисунками. Библиографический указатель включает 115 отечественных и 57 зарубежных источников. Количество проработанной

автором литературы достаточно. Литература подбрана соответственно содержанию исследования, цели и задачам диссертации.

В введении автор обосновывает конкретные предпосылки к исследованию, задачи работы, новизну и практическую значимость. Аргументировано доказывает актуальность работы.

Цель исследования - улучшение результатов лечения больных на основании прогнозирования течения асептического панкреонекроза. Исходя из цели работы, автор сформулировал 5 задач, решение которых позволяет достигнуть поставленной цели.

Новизна исследования не вызывает сомнений. Установлена структура эндогенной интоксикации при асептическом панкреонекрозе в зависимости от возможных вариантов течения; определены прогностические критерии течения асептического панкреонекроза.

Глава I. Посвящена обзору литературы по теме диссертации.

Проведён анализ отечественных и зарубежных источников, который подводит к актуальности данного диссертационного исследования. Отражены не только этиология и патогенез, а также диагностика с применением шкал бальной оценки и возможности прогнозирования острого панкреатита.

Написанный автором обзор литературы подчёркивает его умение и способность анализировать состояние проблемы и делать аргументированные обобщения.

Глава II. Материалы и методы.

Были изучены истории болезни 274 пациентов с острым деструктивным панкреатитом. Все они получали комплексное консервативное лечение. У 151 больного было выполнено хирургическое вмешательство, которое сводилось к малоинвазивным методам лечения. Средний возраст пациентов составлял 54,5 лет. В большинстве были мужчины. В 56,2% случаев причиной заболевания был алкогольно-алиментарный фактор, а в 25,9% желчнокаменная болезнь. Чаще всего обращение за медицинской помощью в хирургический стационар было на 1 сутки от начала заболевания (35,4%). Для оценки тяжести состояния

пациентов использовалась шкала SAPSII, средний бал по шкале составил $39,6 \pm 13,2$. 118 (58,1%) больным выполнялась лапароскопическая санация брюшной полости и дренирование. Устойчивое повышение объёма жидкости в брюшной полости, нарастание эндоинтоксикации, данные УЗИ в совокупности являлись показаниями к операции. У 33 пациентов (16,3%) жидкостные образования дренировались под контролем УЗИ. У 42 больных (20,7%) традиционные открытые вмешательства со вскрытием абсцессов и флегмон. Проводился мониторинг показателей гомеостаза, оценка состояния сердечно-сосудистой системы, вегетативной нервной системы, показателей периферической крови с оценкой ЛИИ, С-реактивного белка, амилазы. С помощью метода газожидкостной хроматографии при лапароскопической санации изучен состав и содержание продуктов промежуточного метаболизма в перitoneальном выпоте в ранние сроки при панкреонекрозе. Проводились исследования генетического полиморфизма генов ADH1B, CYP2C (CYP2C19*2, CYP2C19*3) в зависимости от вариантов течения деструктивного панкреатита. Оценка качества жизни выполнена у 73 человек по русской версии опросника SF-36, которые получали лечение по поводу панкреонекроза от 9 до 5 лет назад. Через 2-4 недели после госпитализации на основе полученных данных диагностики, лечения и операции были установлены варианты клинического течения панкреонекроза: перипанкреатический инфильтрат у 183 человек, панкреатический абсцесс у 26, гнойно-некротический панкреатит у 65 человек.

Глава III. Клинические изменения при различных вариантах течения острого панкреатита.

Изменения вегетативного гомеостаза характеризовались превалированием тонуса симпатического звена. Со стороны индекса напряжения при потенциальном летальном исходе его значения возрастили на 41,2%.

В анализах крови лейкоцитоз выше $17,0 \times 10^9$ ед/л, повышение СОЭ в общей группе превышало норму в 3 раза ($46,6 \pm 3,7$ мм/час), ЛИИ составил в

среднем $3,46 \pm 0,56$. Со стороны биохимических показателей появление холемии, повышение общего билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, амилазы, сахара крови, С-реактивного белка. Во всех случаях имело место повышение диастазы мочи.

При развитии гнойно-некротического парапанкреатита повышение СОЭ было в 3 раза больше, чем в группе без гнойных осложнений и в 2 раза больше, чем у группы больных с развитием панкреатического абсцесса. ЛИИ имел наиболее высокие значения при дальнейшем развитии гнойно-некротического панкреатита и в категории больных с летальным исходом, свидетельствуя о наличии полиорганной дисфункции у больных. ЛИИ превышал значения у больных с парапанкреатическим инфильтратом на 100%, а с панкреатическим абсцессом на 19%. При развитии парапанкреатического абсцесса повышение уровня СРБ и глюкозы крови относительно парапанкреатического инфильтрата. Установленные отклонения в анализах при различных вариантах течения панкреонекроза позволяют использовать данные критерии для оценки тяжести состояния пациентов и прогнозирования возможного инфицирования очагов некроза.

При оценке тяжести состояния по шкале SAPSII установлена существенность различий между парапанкреатическим инфильтратом и гнойно-некротическим панкреатитом, особенно в ранние сроки заболевания.

Содержание токсических продуктов метаболизма в перitoneальном выпоте при дальнейшем развитии гнойно-некротического панкреатита значительно повышается по сравнению с группой где развился парапанкреатический инфильтрат, а при развитии парапанкреатического абсцесса накопление менее существенно.

При развитии эндогенной интоксикации отмечено значительное изменение спектра электронного парамагнитного резонанса.

Объем жидкости в сальниковой сумке, брюшной полости, по данным УЗИ, в первые 3-5 суток заболевания имел тенденцию к увеличению при потенциальному развитии в дальнейшем гнойных осложнений.

Выявлена определённая зависимость тяжести течения заболевания от количества объёма жидкости сальниковой сумке и брюшной полости, от концентрации токсических соединений в перitoneальном выпоте, от изменений спектра электронного парамагнитного резонанса, изменений в общих и биохимических анализах, оценки состояния вегетативной нервной системы, оценки тяжести по шкале SAPSII.

Глава IV. Генетические аспекты острого панкреатита.

Изучение полиморфизма генов ADH1B, CYP2C19 (*2/*3) у 72 пациентов с острым деструктивным панкреатитом в зависимости от пола, возраста, возникших осложнений заболевания позволило установить определённую закономерность между частотой присоединения гнойных осложнений и частотой выявления мутаций в генах. Частота мутаций гена ADH1B наиболее выражена при появлении гнойных осложнений. Мутации данного гена в 50% случаев встречались при панкреатическом абсцессе и в 43,8% при гноинекротическом панкреатите. А при перипанкреатическом инфильтрате в 29,2% случаев. Полиморфизм гена CYP2C19*2 встречался с частотой 75% при панкреатическом абсцессе. Полиморфизм гена ADH1B чаще ассоциирован с отрицательной динамикой течения заболевания, приводящей к смерти больного и способствует более тяжёлому течению острого деструктивного панкреатита.

Наибольшая частота полиморфизма в генах наблюдалась в группе пациентов с преобладанием симпатического звена вегетативной нервной системы.

Полученные данные могут являться отправными для реализации персонализированного подхода для лечения данного контингента больных.

V глава. Прогнозирование течения и результаты лечения острого панкреатита.

Была проведена группировка существующего набора данных и разделение больных на две группы. Первая это 274 пациента с острым деструктивным панкреатитом, у которых развились осложнения: перепанкреатический инфильтрат, панкреатический абсцесс, гноинекротический панкреатит, перитонит.

некротический панкреатит. Вторая контрольная группа – это 50 пациентов с острым асептическим деструктивным панкреатитом без перечисленных осложнений. Прогнозирование осуществлялось с учётом средних значений показателей, полученных на 1,3,5 сутки от начала заболевания. Это были показатели (переменные) кардиоинтервалографии: амплитуда моды, индекс напряжения; показатели оценки сердечно-сосудистой системы: минутный объем сердца, периферическое сосудистое сопротивление; баллы шкалы оценки тяжести состояния SAPSII; вариант проведённой операции; сроки поступления в стационар; этиология заболевания. Для оценки прогностического влияния каждого из признаков и их возможных комбинаций были использованы ROC - анализ и логистический регрессионный анализ. Модель статистически значимая. Прогностическая мощность (коэффициент конкордации) составила 91%. Доверительный интервал от 90,6% до 96,2%. Было построено регрессионное уравнение. Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,7412, то прогнозируют низкую вероятность осложнений в виде перепанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита, острого асептического деструктивного панкреатита, а если выше - то высокую вероятность этих осложнений.

Для прогнозирования конкретного из трёх вариантов течения асептического панкреонекроза строятся дискриминантные формулы. После получения уравнения выбирается самое большое полученное значение в целях прогнозирования его принадлежности к какому-либо варианту течения заболевания. Максимальное значение является максимально оправданным. Минимальное значение не рассматривается. Прогностическая мощность составила 91,49%. чувствительность 95,59%. специфичность 83,38%. Доверительный интервал в пределах 84,85% - 95,35%.

Использование упреждающей антибактериальной терапии с помощью выявленных клинических и метаболических критериев является целесообразным и оптимальным для снижения инфицированных деструктивных форм заболевания и улучшения результатов лечения. При

высокой вероятности развития гнойных осложнений с момента поступления в отделение интенсивной терапии в ранние сроки заболевания назначались антибиотики широкого спектра действия – Имипенем, Меропенем, Ванкомицин в соответствующих дозах, начиная с 5-7 дня пребывания в отделении. Длительность назначения составляла 10-14 дней.

При анализе качества жизни у 73 пациентов с панкреонекрозом установлен, что качество жизни определяется характером местных осложнений и видом лечебных мероприятий. Все показатели качества жизни имеют склонность к снижению при перенесённом панкреатическом абсцессе и ещё ниже при перенесённом гноино-некротическом панкреатите относительно перипанкреатического инфильтрата. Наиболее это выражено среди показателей физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности при перенесенном гноино-некротическом парапанкреатите, они достоверно уменьшаются относительно перипанкреатического инфильтрата и панкреатического абсцесса. Интенсивность боли чаще обусловлена видом операции. У больных без гнойных осложнений этот показатель был самым высокий. Уровень психического здоровья и эмоционального состояния снижаются на 15% и 17,3% соответственно при развитии гноино-некротических осложнений.

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA и MedCalc Statistical Software version 22 в среде Windows.

Использование в работе современных методов статистического анализа убедительно подтверждает полученные научные данные.

Данная модель может быть использована в практическом здравоохранении.

Общее заключение отражает основные результаты проведённого исследования.

Выводы диссертации – всего их 5, в основном соответствуют поставленным задачам и вытекают из содержания работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом. На основании полученных результатов автор дал ответы на все поставленные вопросы. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В тексте периодически встречаются стилистические и орфографические ошибки, которые не снижают научно-практической ценности данной работы.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Заключение. Таким образом, диссертация Шульгиной Маргариты Алексеевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей важное значение в области хирургии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой хирургических болезней
и клинической ангиологии ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины» Минздрава РФ
Дибиров Магомедбек Дибирмагомедович

Дибиров 28.01.2025

Подпись д.м.н., профессора Дибирова М.Д. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава РФ

Д.м.н., профессор

Васюк Ю.А.



Почтовый адрес: 1127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4.

Телефон: +7 (495)609-67-00

Адрес электронной почты: msmsu@msmsu.ru