

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неотложной и общей хирургии имени профессора А.С. Ермолова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) – Благовестнова Дмитрия Алексеевича на диссертационную работу Шульгиной Маргариты Алексеевны на тему: «Возможности прогнозирования течения асептического панкреонекроза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Актуальность темы диссертации

Актуальность проблемы не вызывает никаких сомнений. Высокие цифровые показатели заболеваемости острым панкреатитом в мире и показатели смертности от его деструктивных форм объясняют большой интерес к этой проблеме. По данным статистических исследований распространенность заболевания с 2000 г. возросла с 13,5 до 23,6%. Среди острых заболеваний органов брюшной полости острый панкреатит занимает третье место после острого аппендицита и острого холецистита и составляет 15-30%. У 70-80% пациентов происходит инфицирование очагов некроза. Летальность при тяжелых формах может достигать более 50%. Необходимо отметить, что данной патологией зачастую страдают люди работоспособного возраста. В этой связи настоящее исследование является еще и социально значимым.

Несмотря на большую распространенность с широкими клиническими вариациями вопросы прогнозирования и лечения панкреонекроза еще далеки от своего окончательного разрешения. Наиболее очевидно это проявляется в фазе гнойных осложнений. Улучшение результатов лечения больных с панкреонекрозом, безусловно, связано с прогнозированием течения данной патологии. Это позволит проводить упреждающую антибактериальную терапию для снижения рисков присоединения гнойной инфекции и значительно улучшить исход заболевания. Однако клинические критерии в данном

направлении недостаточно определены. Одним из них, по-видимому, является использование генетического тестирования, поскольку наследственный фактор в патогенезе панкреонекроза сомнению не подлежит. Изложенные моменты свидетельствуют о недостаточной разработке данной проблемы и правомочности дальнейших исследований в этой области хирургии.

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

Основные положения и выводы диссертации обоснованы и хорошо аргументированы. Представленный в диссертационной работе материал информативен и достаточен для построения научных выводов. Результаты работы получены с применением современных методов исследования. Обоснованность рекомендаций диссертации подтверждается доказательностью клинического материала.

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в рецензируемых научных журналах, определённых ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получен 1 патент на полезную модель.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В своей работе Шульгина Маргарита Алексеевна использовала современные методы исследования. Новизна диссертации состоит в том, что автор установил структуру эндогенной интоксикации при асептическом панкреонекрозе в зависимости от возможных вариантов его течения, определил частоту мутаций генов ADH1B и CYP2C19 по гетерозиготному варианту при асептическом панкреонекрозе и степень их ассоциации с вариантами течения заболевания, что ранее не было описано в литературе. Кроме того, автор установил возможности методов многомерной статистики в прогнозировании течения асептического панкреонекроза. Новизна, результаты, выводы и рекомендации диссертации заключаются в оригинальном авторском подходе к

решению актуальных научных и практических задач. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Исследовано большое количество клинического материала. Высокая значимость результатов исследования подтверждена самыми современными статистическими программами. Практические рекомендации по использованию результатов исследования врачами-хирургами достоверны и обладают новизной.

Значимость для науки и практики. На основании проведенных исследований установлена степень выраженности клинических проявлений при асептическом панкреонекрозе в зависимости вариантов его дальнейшего развития. Это в значительной степени позволит улучшить диагностику в fazu асептического панкреонекроза при поступлении пациентов в общехирургический стационар. В результате проведения лапароскопической санации выявлена структура эндогенной интоксикации на начальных стадиях деструкции поджелудочной железы. Установлено значительное повышение в перитонеальном выпоте токсических соединений промежуточного метаболизма. По данным автора при потенциальном развитии гнойно-некротического панкреатита увеличивается содержание ацетона, пропилового и бутилового спирта при снижении концентрации этанола в плазме крови. На основании генетического тестирования больных с данной патологией установлена степень ассоциации частоты полиморфизма генов ADHB1 и CYP2C19 с вариантами течения заболевания. В частности, при инфицированном панкреонекрозе частота их мутаций по гетерозиготному варианту наблюдается в 30-60% случаев. На этом фоне имеет место снижение качества жизни пациентов преимущественно за счет физической активности. На основании углубленного многофакторного анализа выявлены клинические критерии, позволяющие прогнозировать течение заболевания и определить сроки упреждающей терапии в случае развития гнойной инфекции.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты проведенных по теме диссертации исследований, сделанные выводы могут быть использованы практикующими врачами-хирургами, а также включены в курсы лекций и использованы при организации

практических занятий ординаторов, студентов высших медицинских учреждений. Полученные результаты при прогнозировании вариантов течения асептического панкреонекроза при их дальнейшей разработке могут лечь в основу создания единого алгоритма своевременной диагностики гнойных осложнений заболевания в рамках персонализированного подхода.

Результаты диссертационной работы, в частности, назначение упреждающей антибактериальной терапии в ранние сроки заболевания при прогнозировании в высокой степени вероятности гнойных осложнений были внедрены и используются в хирургическом отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии на базе ГАУЗ ЯО КБ №9 г. Ярославля.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 115 отечественных и 57 иностранных источников. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 50 таблицами.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, ее клиническую значимость и подчеркивает ее недостаточную изученность. Автор считает, что указанные моменты являлись отправными для проведения настоящего исследования. Целью работы явилось улучшение результатов лечения больных на основании прогнозирования течения асептического панкреонекроза. Автором для выполнения данной работы было поставлено 5 задач, в которых подчеркивается необходимость изучения клинических проявлений при асептическом панкреонекрозе в зависимости от вариантов течения заболевания, генетического полиморфизма, определения критериев для прогнозирования заболевания, установления возможности методов многофакторного анализа в прогнозировании различных вариантов течения асептического панкреонекроза и назначения упреждающей терапии.

Обзор литературы (Глава I) изложен на 29 страницах компьютерной печати, где, с учетом современных представлений, отражены вопросы

этиологии, эпидемиологии, патогенеза, результатов лечения данного контингента больных. Необходимо подчеркнуть, что автор использовал, в основном, источники 5-летней давности. Это позволило критически оценить современное состояние проблемы и наметить пути реализации неясных моментов. В целом, обзор литературы свидетельствует о зрелости автора как научного работника. С учетом представленной информации автор подчеркивает необходимость дальнейших исследований по данной теме.

Во второй главе отражены характеристика клинических наблюдений и методы исследования. Основу работы составили 274 пациента с деструктивным панкреатитом, проходивших лечение на базе КБ №9 г. Ярославля, поступивших в период с 2017 г. по 2022 г. При оценке клинического материала проведены как ретроспективные, так и проспективные исследования. Проспективные исследования проведены у 84 пациентов.

Наиболее сложным вопросом являлось прогнозирования гнойных осложнений в ранние сроки заболевания. На этапе приемного отделения больным проводилась оценка состояния с применением стандартных, общеизвестных алгоритмов диагностики, направленных для определения ранних системных осложнений: оценка уровня сознания, сердечно-сосудистой и дыхательной систем – частота сердечных сокращений, изменение артериального давления, частота дыхательных движений, термометрия, электрокардиография. Диагноз острого деструктивного панкреатита ставился на основании комплексной оценки клинических проявлений, лабораторных данных, данных ультразвукового исследования, лапароскопии с учетом показаний, а также с учетом мониторинга течения заболевания. Кроме того, принимались во внимание существующие клинические рекомендации, согласно которым при наличии указанных признаков диагноз острого панкреатита не вызывал сомнений. Все эти моменты отражены в данной работе. В данной главе автором проведены анализ и градация больных по возрасту, полу, этиологии заболевания, вариантам течения заболевания, по срокам поступления больных в стационар, а также приведены варианты

хирургического пособия. После выписки из стационара спустя минимум 9 месяцев до 5 лет оценивалось качество жизни пациентов.

Что касается методов исследования, то они достаточно объективны и весьма доказательны при обработке результатов исследований. Автором, по-видимому, впервые предпринята попытка прогнозирования вариантов течения асептического панкреонекроза на основании использования методов многомерной статистики.

Необходимо подчеркнуть, что автором очень детально проведен анализ большого клинического материала с использованием доказательных, информативных и современных методов исследования. Представленные данные, безусловно, отражают объективно оценку полученных результатов.

В третьей главе рассматриваются клинические проявления болезни при различных вариантах течения острого панкреатита. На основании анализа клинических проявлений автором уточнены клинические критерии в зависимости от трансформации патологического процесса. По данным автора спектр клинических проявлений более выражен при развитии гнойных осложнений. Представленный анализ спектра клинических проявлений, в определенной степени, может являться критерием для прогнозирования инфицирования очагов некроза. Были выявлены существенные изменения со стороны показателей крови, при оценке тяжести больных по шкале SAPSII установлена существенность различий между парапанкреатическим инфильтратом и гноино-некротическим панкреатитом, при развитии гноино-некротического панкреатита значительно повышается содержание в перitoneальном выпоте токсических соединений, отмечена существенность различий при оценке объема жидкости в сальниковой сумке по данным УЗИ, в тоже время в первые сутки заболевания клинически значимых изменений со стороны вариационной пульсометрии в отношении развития в дальнейшем гнойных осложнений не отмечено. По-видимому, данные факторы необходимо учитывать при назначении упреждающей превентивной антибактериальной терапии при данной патологии. После главы имеется краткое заключение, где

отражены конкретные результаты, которые были изложены. В целом, глава насыщена по содержанию. Элементы новизны здесь присутствуют.

Четвертая глава посвящена генетическим исследованиям, которые выполнены у 72 пациентов с панкреонекрозом и 42 пациентов контрольной группы с неосложненными грыжами передней брюшной стенки. На основании проведенных исследований, автором выявлена клиническая значимость генов ADH1B и CYP2C19 и степень их причастности к различным вариантам течения заболевания. По данным автора увеличение частоты мутации гена ADH1B ассоциировано с формированием панкреатического абсцесса и гнойно-некротического панкреатита, а варианта гена CYP2C19*2 преимущественно только панкреатического абсцесса. В этих случаях частота полиморфизма гена ADH1B составляла до 50% при развитии гнойных осложнений, а варианта гена CYP2C19*2 75% по гетерозиготному варианту. В этом направлении автор, по-видимому, впервые выявил данный полиморфизм в отношении указанных генов, ассоциируя с вариантами течения заболевания. Замечаний по данной главе нет, новизна ее бесспорна.

В пятой главе рассмотрены прогнозирование течения и результаты лечения больных с панкреонекрозом. При прогнозировании осложненного течения острого асептического деструктивного панкреатита в виде образования перипанреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического панкреатита автором установлены наиболее значимые неуправляемые факторы риска. Если прогностический коэффициент ниже или равен 0,7412, то прогнозируют низкую вероятность осложнений в виде образования перипанкреатического инфильтрата, панкреатического абсцесса, гнойно-некротического парапанкреатита острого асептического деструктивного панкреатита, а если выше - то прогнозируют высокую вероятность этих осложнений. Прогностическая мощность равна 91%. Для прогнозирования конкретного из трех вариантов течения асептического панкреонекроза (перипанкреатический инфильтрат, панкреатический абсцесс, гнойно-некротический панкреатит) выявлены переменные, которые применялись в создании математической модели прогнозирования течения

заболевания. Что касается результатов лечения исследуемых больных, то назначение упреждающей антибактериальной терапии антибиотиками резерва в ранние сроки панкреонекроза с целью профилактики развития инфицированных форм привело к снижению частоты развития панкреатического абсцесса в 1,5 раза, гнойно-некротического панкреатита в 1,3 раз, при этом частота количества случаев с развитием перипанкреатического инфильтрата возрастает в 1,2 раз. Это привело к снижению летальности при деструктивных формах панкреатита на 9%. Здесь так же проведен детальный анализ и градация показателей качества жизни в зависимости от вариантов течения заболевания, от пола, вида проведенного лечения.

Общее заключение написано в критическом аспекте и отражает основные положения работы. Выводы конкретны, имеют утверждающий характер и вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации имеют отчетливую клиническую направленность.

Характеризуя работу в целом, стоит отметить, что она выполнена на достаточно высоком научно-методологическом уровне. Выполнен очень большой объем исследований, на основании которых автор дал ответы на все поставленные задачи. Вместе с тем в работе имеются неудачные выражения, отдельные грамматические неточности, которые не оказывают существенного влияния на научно-практическую значимость данной диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет. Автореферат диссертации отражает основные положения диссертационной работы, содержит ключевые и наиболее существенные результаты, оформлен в соответствие с требованиями Высшей аттестационной комиссии.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шульгиной М.А. «Возможности прогнозирования течения асептического панкреонекроза», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения больных панкреонекрозом на основе прогнозирования его течения, имеющей

существенное значение для специальности 3.1.9. Хирургия. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в действующей редакции постановления правительства Российской Федерации от 16.10.24 №1382), а её автор Шульгина Маргарита Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент:

Благовестнов Дмитрий Алексеевич
Доктор медицинских наук (3.1.9. Хирургия),
профессор, заведующий кафедрой неотложной и
общей хирургии имени профессора А.С. Ермолова
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

«26 » декабря 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Благовестнова Дмитрия Алексеевича заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Адрес: 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Барrikадная, дом 2/1,
строение 1
Контакты: № телефона +7 (495) 680-05-99; e-mail: rmapo@rmapo.ru