

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
заведующего кафедрой госпитальной хирургии
ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России доктора медицинских наук,
доцента Покровского Е.Ж. на диссертационную работу
Политова Станислава Ярославовича на тему "Прогнозирование течения
острого панкреатита по амилазному тесту"
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.17 – Хирургия

Актуальность темы. Тема диссертационного исследования Политова Станислава Ярославовича «Прогнозирование течения острого панкреатита по амилазному тесту» несмотря на кажущуюся рутинность и простоту чрезвычайно важна и актуальна на современном этапе развития медицины.

Во-первых, распространение острого панкреатита, его лидирующие позиции в структуре общехирургической патологии в совокупности с неудовлетворительными результатами лечения (высокая инвалидизация и летальность до 50% при тяжелых формах панкреонекроза) заставляют практических хирургов и научных работников вновь и вновь возвращаться к различным аспектам этого заболевания. Прогнозирование течения панкреатита является одним из ключевых моментов, позволяющих выстроить адекватную лечебно-диагностическую тактику.

Во-вторых, выбранный автором подход (прогнозирование течения острого панкреатита по рутинному амилазному тесту) не только не противоречит современному научному анализу, но и позволяет в конечном итоге внедрить результаты работы в широкую хирургическую практику с минимальными экономическими затратами. Кроме того, важно заметить, что несмотря на простоту и традиционность этого метода, анализ его диагностической эффективности проводился редко. Основная часть исследований подтверждала общеизвестный тезис – повышенные значения амилазы являются

маркером развития острого панкреатита. Оценок совокупного влияния амилазы и других потенциальных предикторов на прогноз развития и течения острого панкреатита, то есть определения многофакторных моделей прогноза как более точного метода анализа, не проводилось.

В третьих, в работе используется современная доказательная модель обработки и анализа материала. Автор подчеркивает, что по теме работы лишь в единичных исследованиях встречается применяемый им такой важный метод прогноза, как ROC-анализ.

Все это позволяет сделать вывод об актуальности темы выбранной диссертантом научной работы.

Оценка содержания диссертации. Диссертация построена традиционно. Она изложена на 108 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 90 отечественных и 52 зарубежных источников. Диссертация изложена доступно, хорошим литературным языком. Материал диссертации помимо текстового изложения представлен в 9 таблицах и 39 рисунках.

Во введении автор рассматривает возможности прогнозирования острого панкреатита и возможности оценки течения панкреонекроза по уровню амилазы. Большое внимание уделяет возможности прогнозирования на ранних стадиях заболевания. Отдельно заслуживает внимания раздел о прогнозировании летального исхода. В итоге автор обосновывает конкретные предпосылки к исследованию, некоторые пробелы, обосновывает задачи работы, степень новизны, возможную практическую значимость. Для целостного понимания работы чрезвычайно важен раздел, посвященный ROC-анализу в целом и его применению в прогнозе острого панкреатита. Автор аргументировано доказывает актуальность своей работы и обоснованность предлагаемых подходов.

Целью исследования являлось определение значимости величины амилазы крови в прогнозе развития, течения и исхода острого панкреатита. Со-

гласно поставленной цели сформулированы конкретные и логичные задачи исследования, которые в конечном итоге позволили выйти на выводы и сформулировать научную новизну.

Научная новизна представленной работы заключается в том, что автором впервые на основании ROC-анализа доказано, что увеличение уровня амилазы крови в первые трое суток от начала панкреатита более чем в два раза, свидетельствует о высокой вероятности развития панкреонекроза. Впервые доказано, что модель совокупного изменения величины амилазы крови, концентрации натрия крови, частоты пульса, относительного количества лимфоцитов крови, возраста пациента позволяет спрогнозировать группу риска развития панкреонекроза. На основании учета совокупного изменения уровня амилазы крови, концентрации натрия крови и относительного количества лимфоцитов крови выявлены группы риска летального исхода больных в первые трое суток от начала панкреонекроза. На основании учета совокупного изменения величины амилазы крови, концентрации натрия крови и относительного количества палочкоядерных нейтрофилов крови первых трех суток от начала заболевания выявлены группы риска летального исхода к седьмым суткам развития панкреонекроза. Впервые установлено, что сохраняющиеся высокими уровнями амилазы сыворотки крови в сроки более 28 дней от начала панкреонекроза являются фактором риска летального исхода.

Подходы к формированию работы определяют ее **практическое значение**. Практически любой общехирургический стационар при значении амилазы крови в первые трое суток от начала болей в животе выше 112 ЕД/л может прогнозировать острый панкреатит, а ниже - непанкреатогенную острую хирургическую патологию. Кроме того, увеличение амилазы сыворотки крови в течение первых трех дней от начала заболевания выше 218 ЕД/л может рассматриваться признаком деструктивной формы острого панкреатита. Значения амилазы крови первых трех суток развития панкреонекроза выше 341 ЕД/л следует считать повышенным фактором риска общей летальности. Однако, значения амилазы крови в период с 4 по 27 сутки развития деструктив-

ного панкреатита не рекомендуется использовать для оценки риска общей летальности.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 в центральной печати, 4 в журналах, входящих в Перечень ВАК Министерства образования Российской Федерации.

Глава 1 - обзор литературы изложен на 22 листах. Рассматриваются следующие вопросы: возможности прогнозирования острого панкреатита по уровню амилазы, возможности прогнозирования панкреонекроза по значениям амилазы крови, прогнозирование распространенности панкреонекроза по значениям амилазы крови в начале заболевания, возможности прогнозирования летального исхода при панкреонекрозе по значениям амилазы крови. Отдельно рассматриваются вопросы статистического моделирования и ROC-анализа в контексте прогноза течения острого панкреатита.

В ходе обзора автор логично подводит к некоторым нерешенным проблемам. Нет исследований 1-2 уровня доказательности по значениям уровня амилазы крови при панкреатитах. Не использовались современные возможности многофакторного статистического анализа. Противоречивы результаты исследований по прогнозу панкреонекроза по уровню амилазы крови, а проблема диагностики распространенности изучена недостаточно.

Глава 2 – характеристика клинических наблюдений и методы исследования показывает, что работа выполнена на достаточном клиническом материале. Формирование групп (больные с деструктивным панкреатитом, больные с abortивным панкреатитом и больные с острой хирургической патологией непанкреатогенного характера) позволяют адекватно проводить анализ. Количество обследованных пациентов репрезентативно. Пациентов с острым деструктивным панкреатитом было 792 человека, больных с острым отечным панкреатитом – 68, а пациентов с острой непанкреатогенной хирургической патологией – 140. Для удобства восприятия целесообразно их было представить в одной сводной таблице, а затем показать сравнимость групп.

По ходу изложения и чтения материала импонирует четкий и логичный подход к оценке диагностических возможностей амилазного теста: панкреатит – не панкреатит; abortивная – некротическая форма; очаговый – распространенный; выжил – умер. Такой подход позволяет напрямую выйти на практические рекомендации. Достаточно корректно описаны принципы формирования базы пациентов и принципы формирования групп исследования, напрямую связанные с задачами исследования. Также хочется подчеркнуть, что не перегружено описание методик исследования.

Глава 3 посвящена определению групп риска развития панкреатита, панкреонекроза и его распространенности. С целью проверки возможностей амилазного теста в диагностике острого панкреатита автором сформированы две группы больных, поступивших в течение первых трех суток от начала заболевания в стационар с клиникой болей в верхних отделах живота. Одна состояла из пациентов ($n=228$) с острыми формами панкреатита (отечная, некротическая), другая – из больных с острой хирургической патологией не панкреатогенного характера ($n=140$). Для определения того, на сколько значимо в прогнозировании панкреатита выявленное увеличение уровня амилазы, был выполнен ROC-анализ. Автор доказал, что прогноз развития панкреатита был максимальный при значении 112 ЕД/л. Чувствительность модели прогноза составила 75,9%, специфичность - 96,4%.

Для определения риска развития панкреонекроза были сформированы две группы больных, поступивших в стационар в течение первых трех суток с момента начала заболевания. В основную входили пациенты с панкреонекрозом ($n=160$), в контрольную – больные с abortивной формой панкреатита ($n=68$). У всех пациентов в первые трое суток от начала панкреатита проведена оценка уровень активности амилазы в крови. Для определения значимости различий показателей амилазы крови в дифференциальной диагностике отечной и некротической форм панкреатита был проведен ROC-анализ. При активности амилазы выше 218 ЕД/л автор прогнозирует развитие деструктивной формы панкреатита, а для значений равных или ниже - отеч-

ной формы панкреатита. Чувствительность данной модели равна 71,9%, специфичность 73,5%. Однако дальше автор справедливо замечает, что вероятность ошибки велика и для улучшения прогноза необходимо многомерное моделирование. В ходе работы были выделены пять предикторов – величина амилазы крови, концентрация натрия крови, частота пульса, относительное количество лимфоцитов крови и возраст пациентов, изменения которых, были достоверно связаны друг с другом и вероятностью развития деструктивного панкреатита. В последующем достоверно удалось доказать, что в первые трое суток развития панкреонекроза, в сравнении с abortивным панкреатитом, имеет место достоверное повышение уровня амилазы крови ($p<0,05$). Полученный результат можно использовать в качестве критерия прогноза развития деструктивного панкреатита при повышении амилазы крови более чем в два раза выше нормальных значений ($AUC=0,75$), или более точно при оценке совокупно с другими факторами тяжести состояния ($AUC=0,91$).

Глава 4 называется «Определение групп риска общей летальности при панкреонекрозе по значениям амилазы крови в разные периоды от начала заболевания». Глава не выбивается из общей канвы изложения и важна в современном обществе, предъявляющем высокие требования к результатам лечения. Объективная оценка прогноза течения заболевания позволит не только грамотно подходить к самому процессу терапии, но и «обезопасить» врача в случае неблагоприятного исхода. Для оценки влияния уровня амилазы крови на летальный исход был проведен ROC-анализ в каждые сутки от начала заболевания. Исследование, проведенное автором показало, что высокие значения амилазы крови в начале заболевания, как фактор прогноза дальнейшего исхода (выжил-умер) панкреонекроза малозначимы, о чем свидетельствует $AUC=0,65$ и отсутствие многофакторных моделей прогноза в первые трое суток заболевания. В период первого месяца болезни значения амилазного теста вообще не могут являться прогностически важными ($AUC=0,53$). Однако прогноз общей летальности в этот период времени можно оценить, используя многофакторную модель. В более отдаленные сроки развития панкреонекро-

за, сохраняющийся высоким уровень амилазы (более 291 Ед/л), выступает в качестве одного из весомых факторов влияния на прогноз летальности ($AUC=0,69$). Многофакторная модель позволяет улучшить прогноз ($AUC=0,82$). Она учитывает совместное влияние уровня амилазы, общего белка и возраста больного в виде значения ассоциированного критерия.

Глава 5 – определение групп риска летального исхода к третьим, седьмым, пятнадцатым и двадцатым суткам развития панкреонекроза – основывалась на анализ выживаемости по Каплану-Мейеру, с помощью которого автором построена кривая сроков смерти всех пациентов, входящих в исследование. Анализ летальности выявил, что 80% умерших выбывают из наблюдения в первые три недели от начала лечения. Прогноз летальности в этот временной промежуток имеет существенное клиническое значение. Конечно для конкретного случая это имеет относительное значение, однако в итоге позволяет оценить результаты лечения.

В **заключении** отражены основные положения работы. На мой взгляд информация выглядит дублирующей, возможно было бы целесообразно часть рассуждений предыдущих глав свести в этой главе. Однако это не портит общую структуру диссертации и остается на усмотрение автора. **Выводы** обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации вытекают из сути диссертационного исследования и имеют весомое значение для медицины. Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции врачей России с международным участием «VIII Успенские чтения» (г. Тверь, 2015), конференции У.М.Н.И.К. (г. Ярославль, 2015), 55 и 56 научно-практические конференции Ярославской областной клинической больницы (г. Ярославль, 2014-2015), 70 Юбилейной Всероссийской научно-практической конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Ярославль, 2016), IX Всероссийской конференции хирургов с международным участием (г. Ярославль, 2016). Результаты работы внедрены в практику работы хирургических отделений КБ №10 г. Ярославля

(до 01.01.2013 г. – МКУЗ МСЧ НПЗ), и используются при обучении студентов, аспирантов на кафедре факультетской хирургии ЯГМА, кафедре «Биомедицинские технические системы» МГТУ им. Н.Э. Баумана г. Москвы.

Заключение. Таким образом, диссертация Политова Станислава Яроловича на тему "Прогнозирование течения острого панкреатита по амилазному тесту" является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей важное значение для хирургии, изложены новые научно обоснованные решения малоинвазивных доступов к органам забрюшинного пространства, имеющие существенное значение для развития страны.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 "О порядке присуждения ученых степеней", а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 - Хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой госпитальной хирургии
ФГБОУ ВО «Ивановская государственная
медицинская академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Покровский
Евгений Жанович

ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ РФ

153012, Российская Федерация, Ивановская область, г. Иваново,
Шереметевский проспект, 8

Официальный сайт в сети "Интернет": <http://isma.ivanovo.ru>

телефон: (4932) 30-17-66, факс (4932) 32-66-04

E-Mail: adm@isma.ivanovo.ru

