

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Горского Виктора Александровича на диссертационную работу Политова Станислава Ярославовича «Прогнозирование течения острого панкреатита по амилазному тесту», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

Актуальность проблемы. Несмотря на технологический прорыв в медицине последних лет важнейшей проблемой лечения острого деструктивного панкреатита остается высокая летальность, практически не имеющая тенденции к снижению. В ряде ситуаций это обусловлено трудностями ранней диагностики тяжелых форм заболевания и назначением изначально неадекватного лечения. Поэтому раннее выявление групп больных с высокого риска тяжелого течения болезни и летального исхода является одной из приоритетных задач хирурга лечащего больного с острым панкреатитом. Для этого применяются многочисленные системы оценки органных дисфункций пациентов. Однако эти системы прогноза очень громоздки и достаточно трудно применимы на практике, а их эффективность по критериям чувствительности и специфичности не превышает 75-80 %. Поэтому автор диссертации предлагает и анализирует эффективность достаточно простой прогностической системы основанной на величине амилазного теста и значениях ассоциированного критерия моделей совокупного изменения амилазы и других предикторов (параметров тяжести состояния). Автор подробно изучил литературу по этой проблеме и выяснил,

что, несмотря, на рутинность амилазного теста, оценка прогностических возможностей амилазы изучалась в небольшом количестве исследований, в которых получены противоречивые результаты. А статистическое моделирование с использованием амилазного теста не проводилось вовсе.

Научная новизна. Автору удалось создать модели прогноза развития панкреонекроза, ранней летальности по совокупному изменению значений амилазного теста и ряда предикторов, таких как концентрация натрия, относительного количества палочкоядерных нейтрофилов, уровня общего белка и других. Кроме того, Политов С.Я. выявил важную закономерность, касающуюся общей летальности - сохраняющиеся значения амилазы выше 291 ЕД/л в сроки более 28 суток от начала заболевания прогнозируют высокий риск общей летальности.

Значимость результатов диссертации для науки и практики. Поскольку качество сформулированных автором систем прогноза находятся на высоком уровне экспертной шкалы значений AUC (0,82-0,91) и основывается на большом количестве наблюдений, то их можно рекомендовать для использования в хирургической практике. По мысли автора это будет способствовать выбору оптимальной лечебной тактики в начале заболевания и улучшению результатов хирургического лечения панкреонекроза.

Обоснованность и достоверность результатов исследования. Выводы и практические рекомендации вытекают из поставленных задач и детального анализа результатов лечения 792 больных панкреонекрозом. Представленный объем исследования является достаточным для объективного научного анализа. Группы сформированы корректно, сопоставимы по основным критериям. Результаты исследования обоснованы и не противоречат данным современной отечественной и зарубежной литературы.

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне. Достоверность полученных результатов подтверждена использованием в работе современных методов прогноза, таких как ROC-анализ и логистическая регрессия.

Оценка содержания диссертации. Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 108 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 90 отечественных и 52 иностранных источника. Результаты проведённых исследований иллюстрированы 9 таблицами и 39 графиками, что улучшает восприятие полученных данных.

Во введении излагается актуальность проблемы, чётко сформулированы цель и задачи исследования, отражена научная новизна и практическая значимость. Выносимые на защиту основные положения диссертации являются значимыми.

Обзор литературы состоит из пяти разделов. В первых четырех представлены данные ранее проведенных исследований по рассматриваемым в диссертации вопросам. Автор выявил, что основная масса исследований проведена по проблеме прогноза развития острого панкреатита. Прогнозированию тяжести течения, развитию панкреонекроза по значениям амилазы посвящено всего лишь несколько исследований, а работ касающихся прогноза вероятного летального исхода вообще нет. В подавляющем числе исследований прогноз основывался всего лишь на корреляции между изучаемым явлением и изменением величины амилазы. Далеко не всегда определялись такие важные прогностические критерии, как чувствительность и специфичность амилазного теста, а такой важный метод прогноза, как ROC-анализ, использовался лишь в одном исследовании.

Статистическое моделирование, как метод прогноза течения панкреонекроза, никогда не применялся.

Все это позволило диссидентанту сделать вывод об актуальности проблемы прогноза течения острого панкреатита по значениям сывороточной амилазы.

Пятый раздел литературного обзора посвящен оценке современных методов прогнозирования, таких как ROC-анализ и логистическая регрессия. На основании достаточного количества статистической литературы автор доказывает, что именно эти методы позволяют получить наиболее качественный прогноз исследуемых явлений.

Во второй главе приводится клиническая характеристика 860 больных с различными формами панкреатита и 140 хирургических больных, проходивших лечение в хирургических отделениях Ярославской областной клинической больницы и двух городских больницах городов Рыбинска и Вологды. Обосновывается распределение пациентов на группы в зависимости от исследуемых проблем. Изложена система анализа диссертационного исследования, состоящая из нескольких уровней. Изначально автор с помощью элементарного статистического анализа оценивал корреляции между изучаемым явлением (развитие острого панкреатита, панкреонекроза, распространенного панкреонекроза, летальности) и величиной амилазы. Определение таких связей в дальнейшем позволяло диссидентанту проводить прогнозирование интересующих явлений по значениям амилазы, используя для этой цели ROC-анализ. Однако Политов С.Я. не ограничился лишь такой одномерной оценкой. Для повышения точности прогноза он использовал еще и статистическое моделирование - с помощью логистической регрессии создавал модели взаимного влияния амилазы крови и ряда предикторов на изучаемые явления. Затем качество полученных многофакторных моделей также оценивалось им снова в ROC-анализе и сравнивалось с одномерными моделями (только по

значениям амилазы крови). Лучшая модель рекомендовалась для использования.

В связи с особой значимостью методик ROC-анализа и статистического моделирования, технология их проведения подробно изложена автором в одном из разделов второй главы.

Представленный материал и методы исследования вполне достаточны для реализации поставленной цели и задач.

В третьей главе проведено сравнение активности амилазы сыворотки крови у пациентов с острой хирургической патологией не панкреатогенного характера, острым отечным панкреатитом и различными формами панкреонекроза. Его результатом стало подтверждение общеизвестного тезиса – развитие острого панкреатита сопровождается повышением уровня амилазы сыворотки крови в начале заболевания. Достоверность этого тезиса подкреплена статистическими данными ($607,4 \pm 891,1$ ЕД/л против $54,8 \pm 36,2$ ЕД/л; t-тест, $p<0,05$). Также автор установил пороговое значение амилазы крови, которое по его мнению будет наиболее точно отражать вероятность развития острых форм панкреатита – 112 ЕД/л с Se.-75,9% и Sp.-96,4%, и подтверждает свои доводы результатами ROC-анализа – AUC=0,89, то есть «высоким» качеством прогноза вероятности развития острого панкреатита. Далее автором проведена аналогичная оценка возможности выявления у больных групп риска развития панкреонекроза. Доказано, что значения амилазы крови в первые трое суток от начала заболевания более 218 ЕД/л с Se.- 71,9% и Sp.- 73,5% свидетельствуют о вероятности развития панкреонекроза, однако качество такого прогноза находится лишь на «хорошем» уровне (AUC=0,75). С целью его улучшения исследователем использовано статистическое моделирование, позволившее повысить качество прогноза до «отличного» (AUC=0,91) с помощью многофакторной модели. Установлены факторы тяжести состояния, совместное изменение которых прогнозирует развитие панкреонекроза. Такими предикторами, помимо активности амилазы крови, оказались концентрация натрия крови,

частота пульса, относительное количество лимфоцитов и возраст больных.

Далее автор провел исследование возможности прогноза распространенного панкреонекроза по значениям амилазы крови в начале заболевания. В результате получена лишь одномерная модель «удовлетворительного» качества ($AUC=0,59$). Автор пришел к выводу, что прогнозировать распространенность и локализацию некротических изменений при панкреонекрозе по значениям амилазы невозможно, и на практике применять не рекомендуется.

В четвертой главе автор исследовал возможность прогноза общей летальности у больных панкреонекрозом. Для этого он использовал посutoчный ROC-анализ и выделил три временных интервала, внутри которых показатели прогноза были схожи. Первый интервал – 1-3-и сутки от начала заболевания. Политов С.Я выявил, что в эти сроки болезни группой риска по общей летальности являются больные с уровнем амилазы крови выше 341 ЕД/л (Se.- 72,9%; Sp. – 50,5%; $AUC=0,65$). В интервале – 4-27-е сутки заболевания уровни фермента не могут быть значимыми для оценки вероятности общей летальности ($p>0,05$; $AUC=0,53$). Прогноз в этот период возможен при использовании многофакторной модели, состоящей из уровня амилазы крови, концентрации общего билирубина и относительного количества палочкоядерных нейтрофилов ($AUC=0,82$). Однако «высокое» качество модели прогноза достигается в большей степени не за счет изменения амилазы, а остальных входящих в модель предикторов. Учитывая эти факты, автор приходит к выводу, что прогнозировать общую летальность и выявлять группы риска по общей летальности в течении первого месяца от начала заболевания не целесообразно. Интересным представляется результат, полученный в третьем временном интервале. Сохраняющийся уровень амилазы крови более 291 ЕД/л в сроки более 28 суток от начал заболевания, может являться критерием вероятного летального исхода (Se.-44,7%; Sp.- 91,9%; $AUC=0,69$) . Улучшить качество прогноза до «высокого» возможно при совокупной оценке уровня амилазы, общего белка и возраста больных

(Se.-64,3%; Sp.-89%; AUC=0,82).

Такой результат автор объясняет тем, что на общую летальность может влиять большое количество факторов, в том числе и временной. Вероятно, по этой причине колебания уровня амилазы в начале заболевания не могут точно отражать риски летального исхода. На более поздних сроках сохраняющийся высоким уровень амилазы крови может являться критерием прогноза общей летальности, что по мнению диссертанта, связано с персистенцией воспаления в остатках ткани поджелудочной железы.

Учитывая, что активность амилазы в начале развития панкреонекроза на прогноз общей летальности минимальна, а количество больных с неблагоприятным исходом в начале заболевания достаточно большое, автор исследовал возможность прогноза ранней летальности. Для этого он провел анализ выживаемости по Каплану-Мееру, который показал, что около 80% пациентов с панкреонекрозом умирают в течение первых 20 суток. Именно летальность в эти сроки стала оцениваться и прогнозироваться. Политов С.Я ввел временные цензы: третьи, седьмые, пятнадцатые и двадцатые сутки от начала заболевания. Для каждого из указанных временных интервалов проводилась оценка прогнозов летального исхода. В результате диссертант получил следующие показатели: при уровне амилазы выше 749 ЕД/л (Se.-72,7%; Sp.-71,8%; AUC=0,74) возрастают риски летального исхода к третьим суткам. Улучшить такой прогноз возможно используя многофакторную модель состоящую из уровня амилазы крови, концентрации натрия крови и относительного количества лимфоцитов крови (AUC=0,86). Активность амилазы крови в течение первых трех суток развития панкреонекроза выше 365 ЕД/л (Se.-85,7%; Sp.-46,8%; AUC=0,67) будет относить больных в группы риска летального исхода к седьмым суткам. Более точный прогноз (AUC=0,90) получен при использовании многомерной модели, которая учитывает взаимное влияние амилазы крови, концентрации натрия крови и относительного количества палочкоядерных нейтрофилов крови. В более поздние сроки использование уровня амилазы крови, как показателя

вероятного летального исхода малоэффективно, что подтверждается слабыми прогностическими моделями к пятнадцатым ($AUC=0,61$) и двадцатым суткам ($AUC=0,64$) развития болезни.

Таким образом, автору удалось сформулировать группы риска развития панкреонекроза, ранней и общей летальности при этом заболевании на основе значений амилазы и ряда простых предикторов, доступных для определения в любом лечебном учреждении. Каждый из представленных предикторов имеет вид несложного уравнения, в которое для определения прогноза необходимо подставить значения нескольких соответствующих показателей. Безусловно, что такие прогностические модели могут оказать помощь врачу в выборе адекватной лечебной тактики в начале заболевания.

Заключение обобщает основные результаты диссертационного исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам, чётко сформулированы и логично вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации могут быть использованы в деятельности хирургических стационаров.

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне, написана грамотным языком и не вызывает принципиальных возражений. В работе имеются небольшие стилистические погрешности, которые ни в коей мере не умаляют научно-практической ценности проведенного исследования. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Результаты исследований неоднократно докладывались на российских и международных конференциях и отражены в 10 публикациях, в том числе 4 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Заключение

Диссертация С.Я. Политова «Прогнозирование течения острого панкреатита по амилазному тесту», является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи хирургии – своевременной диагностики групп больных с

высоким риском тяжелого течения панкреонекроза, ранней и общей летальности. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения учёных степеней», а автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Горский

Подпись д. м. н., профессора Горского В. А. заверяю

Учёный секретарь
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, доцент

О.Ю. Милушкина



117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
8(495)-434-03-29
rsmu@rsmu.ru