

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России Кукоша Михаила Валентиновича на диссертационную работу Метелева Александра Сергеевича: «Значение летучих жирных кислот в комплексной диагностике и лечении постнекротических осложнений острого панкреатита», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

### Актуальность проблемы

Актуальность и социальная значимость диссертационной работы А.С.Метелева не вызывает сомнений. Диагностика и лечение острого панкреатита (ОП) в современной хирургии представляет особый интерес, так как крайне высока летальность при деструктивном панкреатите и его гнойных осложнениях. Ни один из современных лабораторных и инструментальных методов диагностики не позволяет достоверно выявлять наличие инфицирования некротически изменённых тканей поджелудочной железы (ПЖ) и забрюшинной клетчатки у пациентов с (ОП), что является необходимым для своевременной постановки правильного диагноза и определения тактики лечения, а именно, своевременного выполнения оперативного вмешательства.

В диагностике гнойных поражений ПЖ наряду с клиничко-лабораторными данными ведущая роль отводится лучевым методам диагностики с тонкоигольной аспирационной пункцией, позволяющей дифференцировать асептическое и гнойное воспаление. Но выполнение пункции порой невозможно из-за пареза кишечника, а так же чревато вторичным инфицированием очага деструкции поджелудочной железы.

Неудовлетворенность результатами лечения заставляет искать новые пути решения данной проблемы. В связи с этим данное исследование

представляет несомненный интерес: диагностика и лечение постнекротических осложнений ОП и использования уровня летучих жирных кислот (ЛЖК).

### **Научная новизна**

В ходе проведения работы, исследованы концентрации уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой кислот и суммы летучих жирных кислот, анаэробный индекс у больных инфицированным и стерильным панкреонекрозом по сравнению с показателями летучих жирных кислот практически здоровых доноров.

Впервые исследованы показатели уксусной, пропионовой и изовалериановой кислот, суммы летучих жирных кислот и анаэробного индекса в отделяемом панкреатических свищей по сравнению с аналогичными показателями в крови у больных панкреонекрозом.

Впервые исследованы показатели уксусной, пропионовой, масляной кислот и суммы летучих жирных кислот у больных с инфицированным панкреонекрозом, осложненным панкреатическим абсцессом, с панкреонекрозом осложненным забрюшинными флегмонами.

Впервые изучены показатели уксусной, пропионовой кислот и суммы летучих жирных кислот у пациентов с параколическими флегмонами по сравнению с показателями летучих жирных кислот у больных с парапанкреатическими флегмонами.

Разработаны и предложены в клиническую практику новые способы диагностики и лечения (патент 2694097 «Способ диагностики абсцесса брюшной полости и забрюшинной флегмоны у больных с панкреонекрозом», , свидетельство на полезную модель № 41244 «Игла для режущей биопсии очаговых образований брюшной полости и забрюшинного пространства под контролем ультразвукового сканирования»).

**Значимость результатов диссертации для науки и практики**

Проведя научное исследование на большом клиническом материале, автором доказана эффективность использования метода газожидкостной хроматографии для исследования концентрации уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой кислот и суммы ЛЖК, анаэробного индекса для установки диагноза панкреонекроза, определения его инфицированности или стерильности. Впервые исследованы показатели ЛЖК и анаэробного индекса в отделяемом панкреатических свищей и крови у больных с панкреонекрозом, что позволяет использовать эти показатели по отдельности или взаимосвязано наряду с другими критериями инфицирования панкреонекроза.

Впервые исследованы показатели уксусной, пропионовой, масляной кислот и суммы ЛЖК у больных с инфицированным панкреонекрозом, осложненным тотальными забрюшинными, параколическими, парапанкреатическими флегмонами, в сравнении с показателями ЛЖК больных с инфицированным панкреонекрозом, осложненным панкреатическими абсцессами, и между собой, что позволяет своевременно установить диагноз осложнения и скорректировать лечебную тактику.

Полученные показатели ЛЖК у больных с панкреонекрозом, не только позволяют своевременно установить факт инфицирования очага деструкции, но и определить степень распространения гнойно-некротического процесса.

Исследование показателей ЛЖК в динамике у пациентов с панкреонекрозом позволяет оценить эффективность лечения данной категории пациентов. На основании полученных результатов усовершенствован и предложен для практического использования «Алгоритм диагностики и лечения острого панкреатита с применением показателей летучих жирных кислот».

**Обоснованность и достоверность результатов исследования.**

В ходе выполненной работы обследованы 108 пациентов с ОП, то есть все пациенты, находившиеся на лечении в хирургическом отделении ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница» в течении трех лет, что вполне достаточно для объективного научного исследования. Выводы логичны, полностью вытекают из поставленных задач и цели работы. Использованные методики обследования больных современны, обладают достаточной информативностью. Сформированные группы сопоставимы по возрасту и полу. Проведённая автором статистическая обработка материала подтверждает обоснованность научных положений исследования.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Во введении обосновывается актуальность проблемы, аргументируется необходимость выполнения настоящего исследования, чётко излагается значимость и основные положения, выносимые на защиту. Обзор литературы состоит из четырех разделов, в которых представлены исчерпывающие современные данные о понятии, классификации, способах диагностики и лечения острого панкреатита, видах оперативных вмешательств, отечественных и зарубежных клинических рекомендаций диагностики и лечения данного заболевания. В четвертой части обзора представлены сведения о использовании показателей летучих жирных кислот для диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний. На основании углубленного анализа имеющихся сведений диссертант справедливо приходит к заключению о необходимости дальнейших исследований по этой проблеме.

Во второй главе приводится характеристика клинических наблюдений и методов исследований. Пациентам выполнялось обследование согласно Клиническим рекомендациям РОХ «Острый панкреатит», с использованием

газожидкостной хроматографии (ГЖХ), на основании которых выбиралась хирургическая тактика. Автором применен широкий спектр высокоинформативных методов исследования. Доказательность и объективность использованных методик позволили в дальнейшем дать ответы на все поставленные вопросы.

Третья глава содержит результаты использования газожидкостной хроматографии для определения показателей ЛЖК у 63 больных с панкреонекрозом. С использованием статистической обработки полученных результатов доказано повышение концентрации ЛЖК и снижение анаэробного индекса (АИ) у больных с панкреонекрозом с показателями практически здоровых доноров. Из этого следует, что показатели ЛЖК можно использовать как дополнительные критерии для диагностики ПН. Представляет интерес оценка информативности концентрации ЛЖК в отделяемом панкреатических свищей (ОПС) для диагностики ПН.

На основании полученных данных выявили статистически значимые отличия концентрации уксусной, пропионовой, изовалериановой, суммы ЛЖК у пациентов в ОПС и в крови методом ГЖХ. Анализ показателей ЛЖК в пробах ОПС и крови можно применять как дополнительные критерии для диагностики ПН.

Приведены результаты обследования и лечения 34 пациентов ОП: 23 больных с инфицированным панкреонекрозом (ИПН) и 11 – со стерильным панкреонекрозом (СПН). Для дифференциальной диагностики ИПН и СПН наиболее статистически значимыми были изменения уровня уксусной, пропионовой кислот и суммы ЛЖХ.

В следующем разделе автор приводит данные исследования показателей ЛЖК у 52 больных ИПН, осложненным парапанкреатическим абсцессом и различной степени распространенности флегмонами брюшинного пространства. Дифференциальная диагностика ПА и брюшинной флегмоны включает клиническое и дополнительные методы обследования, одним из которых является определение ГЖХ концентрации

уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой кислот, расчет суммы ЛЖК. На основании полученных сведений автор предлагает дополнить результаты УЗИ или МСКТ информацией о содержании ЛЖК в крови при осложнениях ПН. Хроматографический анализ ЛЖК в крови отражает не только факт инфицирования ПН, но и распространенность гнойно-воспалительного процесса. Показатель суммы ЛЖК обладает такой же высокой информативностью, как и уровень уксусной кислоты. Это связано с тем, что уксусная кислота вносит наибольший количественный вклад в сумму ЛЖК. На основании данного исследования автором был получен патент РФ «Способ диагностики абсцесса брюшной полости и забрюшинной флегмоны у больных с панкреонекрозом».

Глава убедительна, хорошо проиллюстрирована и заканчивается конкретными рекомендациями.

В четвертой главе автор приводит данные о результатах лечения постнекротических осложнений острого панкреатита.

Наряду с клиническими и инструментальными данными для диагностики ПН проанализированы также общепринятые лабораторные показатели: уровень лейкоцитов крови, С-реактивного белка, амилазы, общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, общего, прямого и непрямого билирубина в зависимости от степени тяжести острого панкреатита. Выявлены статистически значимые отличия количества лейкоцитов у больных ОП легкой и тяжелой степени, концентрации креатинина, содержания белка концентрации креатинина у больных ОП тяжелой и средней.

Изучено количество койко-дней у больных в зависимости от степени тяжести, исхода, способов лечения ОП. Статистически значимое отличие количества койко-дней у больных с ОП тяжелой степени с только консервативным лечением от больных тяжелой степени с консервативным и оперативным лечением объясняется тем, что структура больных с ОП

тяжелой степени неоднородна и для консервативного и оперативного лечения более тяжелых пациентов необходимо больше времени в койко-днях, чем больных, у которых применяли только консервативное лечение.

При лечении больных с ОП тяжелой степени проводили от 1 до 19 операций в среднем  $5 \pm 4$ . Минимально инвазивные вмешательства: эндоскопические методики, пункции и дренирование под УЗ и КТ контролем – использовали при лечении пациентов с ОП тяжелой степени у 5 из 46 (11%). С целью обеспечения большой безопасности и эффективности чрескожных пункционных вмешательств авторами была доработана игла для пункционной биопсии, на что получен патент на полезную модель «Игла для режущей биопсии очаговых образований брюшной полости и забрюшинного пространства под контролем ультразвукового сканирования»

Общая летальность больных с ОП составила 17 из 108 (16%), которая представлена случаями с тяжёлым течением ОП. Летальность у лиц с ОП тяжелой степени составила 17 из 46 (37%). У пациентов с ОП тяжелой степени, лечившихся только консервативно, летальность составила 6 из 11 (55%), у лиц с ОП тяжелой степени, лечившихся консервативно и оперативно, – 11 из 35 (31%). Сочетание консервативного и оперативного лечения у больных с ОП тяжелой степени приводило к снижению летальности по сравнению с пациентами, лечившимися только консервативно. У женщин с ОП тяжелой степени летальность составила 9 из 18 (50%), у мужчин с ОП тяжелой степени – 8 из 28 (29%).

На фоне интенсивного лечения общее состояние больных с ПН постепенно улучшалось и сопровождалось снижением концентрации ЛЖК. При увеличении значений ЛЖК улучшения общего состояния пациентов с ПН не наблюдали. Таким образом, показатели уксусной кислоты и суммы ЛЖК в крови можно применять как дополнительные критерии для оценки лечения больных с ПН.

Следовательно, используемые методики дополнительно объективизируют алгоритм хирургической тактики и позволяют обеспечить своевременную диагностику и выбор метода лечения у больных с панкреонекрозом.

Общее заключение написано в виде обсуждения полученных результатов и отражает основные положения работы. Выводы конкретны, носят утверждающий характер и дают соответствующие ответы на поставленные задачи. Автор предлагает практических рекомендаций, которые могут быть использованы в специализированных стационарах, оказывающих помощь пациентам с панкреонекрозом.

В целом, работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, не вызывает принципиальных возражений. Летучие жирные кислоты можно использовать для дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза и как критерий в оценке эффективности лечения в динамике. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Результаты исследований неоднократно докладывались на российских и международных конференциях и отражены в 24 публикациях, в том числе 10 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

**Замечания:**

- Патент 2686332 «Способ диагностики степени тяжести гнойного холангита у больных с механической желтухой с установлением оптимальной хирургической тактики» применим к ограниченному количеству пациентов, отраженных в данной работе;

- почему не использовалась Классификация острого панкреатита РОХ (2014), разработанная с учётом Классификации Атланта-92 и её модификаций (2011 и 2012) Международной Ассоциации Панкреатологов;

- в диссертационном исследовании не совсем корректен показатель «койко-день».

## Заключение

Диссертация Александра Сергеевича Метелева «Значение летучих жирных кислот в комплексной диагностике и лечении постнекротических осложнений острого панкреатита», является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи по совершенствованию лечения больных с постнекротическими осложнениями острого панкреатита. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости работа полностью соответствует требованиям Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 01.10.2018) «О порядке присуждения учёных степеней» (п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней»), а автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

### Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский  
медицинский университет» Минздрава России, профессор  
кафедры факультетской хирургии и трансплантологии

Кукош Михаил Валентинович

### Подпись доктора медицинских наук, профессора Кукоша М.В. «заверяю»:

Ученый секретарь Ученого совета  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования "Приволжский исследовательский  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
д.б.н.,

Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 603095, г. Нижний Новгород, ГСП – 470, пл. Минина и Пожарского. д.10/1  
Телефон: +7-831-439-09-43 E-mail: rector@pimunn.ru