

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой общей и факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации Дуданова Ивана Петровича 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

В структуре пациентов с острым панкреатитом больные с панкреонекрозом составляют 15–30%, у 70–80% из них происходит инфицирование очагов некроза. Послеоперационная летальность при остром панкреатите без дифференциации ее клинических форм составляет 23–26%, а доля гнойных осложнений среди причин смертности у больных с панкреонекрозом достигает 80%. Многообразие используемых в настоящее время лабораторных и инструментальных методов диагностики свидетельствует о том, что ни один из них в полной мере не удовлетворяет запросам клиницистов достоверно и своевременно выявлять наличие инфицирования некротически изменённых тканей поджелудочной железы и брюшинной клетчатки, что в свою очередь позволяет выбрать оптимальную тактику лечения, улучшить его результаты и снизить показатели летальности у данной категории пациентов. Представляет интерес исследование на стыке проблем: диагностики и лечения постнекротических

осложнений острого панкреатита и использования для этих целей показателей летучих жирных кислот. Следовательно, диссертация А. С. Метелева посвящена актуальной и социально значимой проблеме.

### **Научная новизна исследования**

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

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 пациентов с инфицированным панкреонекрозом, осложненным парапанкреатическими, забрюшинными флегмонами, по сравнению с аналогичными показателями у лиц с инфицированным панкреонекрозом, осложненным панкреатическими абсцессами.

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: пат. 2694097 «Способ диагностики абсцесса брюшной полости и забрюшинной флегмоны у больных с панкреонекрозом», пат. 2686332 «Способ диагностики степени тяжести гнойного холангита у больных механической желтухой с установлением оптимальной

хирургической тактики», свидетельство на полезную модель № 41244 «Игла для режущей биопсии очаговых образований брюшной полости и забрюшинного пространства под контролем ультразвукового сканирования».

### **Значимость результатов работы для науки и практики**

На большом клиническом материале автором доказана эффективность и необходимость использования метода газожидкостной хроматографии для исследования концентрации уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой кислот и суммы летучих жирных кислот, анаэробного индекса, позволяющих установить диагноз панкреонекроза, определить его инфицированность или стерильность. Впервые исследованы концентрации летучих жирных кислот и выявлены взаимосвязи попарно сопряженных показателей летучих жирных кислот и анаэробного индекса отделяемого панкреатических свищей и крови у больных панкреонекрозом, что позволяет использовать последний показатель наряду с другими критериями инфицирования панкреонекроза.

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

Исследование показателей летучих жирных кислот в динамике у пациентов с панкреонекрозом позволяет оценить эффективность их хирургического лечения, что способствует оптимизации лечебной тактики и улучшению ее результатов. На основании полученных данных усовершенствован и предложен для практического использования «Алгоритм

диагностики и лечения острого панкреатита с применением показателей летучих жирных кислот».

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Объем обследованных 108 пациентов достаточен для объективного научного исследования. Выводы логичны, полностью вытекают из поставленных цели и задач. Использованные методики обследования больных современны, обладают достаточной информативностью. Сформированные группы сопоставимы по возрасту и полу. Корректная статистическая обработка материала подтверждает обоснованность научных положений исследования.

### **Оценка содержания диссертационного исследования**

Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Во введении обосновывается актуальность проблемы, аргументируется необходимость выполнения настоящего исследования, четко 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 рекомендациях по диагностике и лечению данного заболевания. В четвертой части обзора представлены сведения об 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 дальнейшего изучения данной проблемы.

Во второй главе приводится характеристика клинических наблюдений и методов исследований. Основу работы составил анализ результатов лечения 108 больных острым панкреатитом. Пациентам выполнялись специальные современные исследования с включением газожидкостной хроматографии, на основании которых выбиралась хирургическая тактика. Представленный клинический материал, безусловно, достаточен для реализации поставленных задач и доказательности полученных результатов. 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 летучих жирных кислот у 63 больных панкреонекрозом. Первоначально исследовали информативность показателей: суммы летучих жирных кислот, анаэробного индекса и содержания уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой кислот в крови для комплексной диагностики панкреонекроза у 35 больных без разделения на группы по сравнению с показателями 20 практически здоровых доноров.

Более высокие концентрации уксусной, пропионовой, масляной кислот и суммы летучих жирных кислот у пациентов с панкреонекрозом по сравнению с показателями практически здоровых доноров обусловлены тем, что в патогенезе заболевания значительная роль принадлежит микробной инфекции. Показатели летучих жирных кислот можно использовать как дополнительные критерии для диагностики панкреонекроза. Представляет интерес оценка информативности концентрации летучих жирных кислот в отделяемом панкреатических свищей для диагностики панкреонекроза. Изучали пробы крови и отделяемого панкреатических свищей, взятые у лиц с подтвержденным диагнозом панкреонекроза.

На основании полученных данных выявили статистически значимые отличия концентрации уксусной, пропионовой, изовалериановой, суммы

летучих жирных кислот у пациентов в отделяемом панкреатических свищей и в крови методом газожидкостной хроматографии. По уровню масляной кислоты статистически значимых различий в отделяемом панкреатических свищей по сравнению с кровью не обнаружено. Поэтому анализ показателей летучих жирных кислот в пробах отделяемого панкреатических свищей и крови можно применять как дополнительные критерии для диагностики панкреонекроза.

Далее приведены результаты обследования и лечения 34 пациентов: 23 больных с инфицированным и 11 – со стерильным панкреонекрозом. Для дифференциальной диагностики инфицированного и стерильного панкреонекроза наиболее статистически значимыми были изменения уровня уксусной, пропионовой кислот и суммы летучих жирных кислот.

В следующем разделе автор приводит данные исследования показателей летучих жирных кислот у 52 больных инфицированным панкреонекрозом, осложненным парапанкреатическим абсцессом и различной степени распространенности флегмонами забрюшинного пространства.

Дифференциальная диагностика панкреатического абсцесса и забрюшинной флегмоны включает применение клинических и дополнительных методов обследования, одним из которых является определение с помощью газожидкостной хроматографии концентрации уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой кислот, расчет суммы летучих жирных кислот. На основании полученных сведений автор предлагает дополнить результаты ультразвукового исследования или мультиспиральной компьютерной томографии информацией о содержании летучих жирных кислот в крови при осложнениях панкреонекроза.

Хроматографический анализ содержания летучих жирных кислот в крови отражает не только факт инфицирования панкреонекроза, но и распространенность гнойно-воспалительного процесса. Показатель суммы летучих жирных кислот обладает такой же высокой информативностью, как

и уровень уксусной кислоты. Это связано с тем, что уксусная кислота вносит наибольший количественный вклад в сумму летучих жирных кислот.

Своевременная дифференциальная диагностика панкреатического абсцесса забрюшинной флегмоны определяет показания к виду оперативного вмешательства. При отграниченных формах заболевания (абсцесс) применяются пункционно-дренажные или минимально инвазивные методы хирургического лечения. Забрюшинная флегмона служит показанием к экстренному хирургическому вмешательству. Операция выбора – вскрытие парапанкреатического забрюшинного пространства путем люмботомии на стороне поражения.

Содержание главы убедительно, глава 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 панкреонекроза проанализированы также общепринятые лабораторные показатели: уровень в крови лейкоцитов, 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 острым панкреатитом легкой и тяжелой степени; концентрации креатинина, белка и креатинина у лиц с острым панкреатитом тяжелой и средней.

Изучено количество койко-дней в зависимости от степени тяжести, исхода, способов лечения острого панкреатита. Статистически значимое отличие количества койко-дней у больных с острым панкреатитом тяжелой степени с только консервативным лечением и у лиц, получавших консервативное и оперативное лечение, объясняется тем, что структура пациентов с острым панкреатитом 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 острым панкреатитом тяжелой степени проводили от одной до 19 операций, в среднем  $5 \pm 4$ . Минимально инвазивные вмешательства: эндоскопические методики, пункции и дренирование под контролем ультразвуковым и компьютерной томографии использовали при лечении 5 из 46 (11%) пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени.

Возраст больных острым панкреатитом тяжелой степени, выписанных из стационара с улучшением, – от 23 до 67 лет, в среднем –  $40 \pm 12$  лет. Возраст пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени с летальным исходом – от 36 до 80 лет, в среднем –  $57 \pm 4$  лет. При тяжелой степени острого панкреатита возраст пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше, чем больных, выписанных из стационара с улучшением ( $p = 0,0003$ ), что объясняется возрастным снижением иммунной защиты.

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

На фоне интенсивного лечения общее состояние больных панкреонекрозом постепенно улучшалось и сопровождалось снижением концентрации летучих жирных кислот в крови. При ее увеличении улучшения общего состояния пациентов с панкреонекрозом не наблюдали. Таким образом, показатели уксусной кислоты и суммы летучих жирных



кислот в крови можно применять как дополнительные критерии для оценки эффективности лечения больных панкреонекрозом.

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

Существенных замечаний нет. Общее заключение написано в виде обсуждения полученных результатов и отражает основные положения работы. Следует несколько его сократить.

Выводы конкретны, носят утверждающий характер и дают соответствующие ответы на поставленные задачи. Практические рекомендации могут быть использованы во всех стационарах, оказывающих помощь пациентам с панкреонекрозом.

В целом работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, не вызывает принципиальных возражений. 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 Минобрнауки России.

### **Заключение**

Диссертация А. С. 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. 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.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и  
факультетской хирургии федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования  
«Петрозаводский государственный университет»  
Министерства образования и  
науки Российской Федерации



Дуданов Иван Петрович

**Подпись доктора медицинских наук,  
профессора Дуданова И.П. «заверяю»:**



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации  
Адрес: 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33  
(8142) 71-10-01, e-mail: rectorat@petsu.ru