

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Бугаева А.О. на диссертационную работу Макаровой Юлии Викторовны «Болевые и гастроинтестинальные проявления при десятилетнем наблюдении больных желчнокаменной болезнью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Течение желчнокаменной болезни (ЖКБ) – одной из наиболее часто встречающихся болезней билиарного тракта, трансформация бессимптомного в симптомный или осложненный варианты, появление либо изменение гастроинтестинальных проявлений в динамике представляют несомненный интерес. В международных базах данных за последние пять лет не менее 1000 работ посвящено данной тематике, что свидетельствует в пользу большой значимости проблемы. Важным аспектом изучаемого вопроса является возникновение симптоматики в разные сроки после холецистэктомии (ХЭ), проведенной по поводу ЖКБ. Динамика последствий оперативного лечения ЖКБ очевидна. Если еще 20–30 лет назад много говорили о технических ошибках оперативного лечения, включая оставление длинной культи протока, несвоевременную диагностику протоковых конкрементов и др., то совершенствование техники оперативного лечения, доминирование лапароскопических вмешательств привело к смещению акцентов в сторону появления гастроинтестинальных симптомов/синдромов. Так, имеющиеся результаты наблюдений в поздние периоды после ХЭ, выполненные с разным дизайном, демонстрируют многогранность изменений со стороны пищеварительного тракта, снижающих качество жизни больных.

Проблема последствий оперативного лечения ЖКБ изучается со времени проведения первых ХЭ. В многочисленных публикациях описаны патогенетические механизмы влияния удаления желчного пузыря не только на органы дуоденогастроэзофагеальной зоны, билиарного и панкреатического тракта, но и сложные этапы развития функциональных заболеваний ЖКТ, в том числе дисфункции сфинктера Одди, функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника и других. Обсуждаются вопросы влияния изменений пассажа и концентрации желчи, нарушений энтерогепатической циркуляции желчных кислот, механизмы развития хологенной диареи, синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, бактериальной и эндотоксиновой транслокации. Таким образом, многочисленные данные, оспаривающие «безобидность» ХЭ, доказывают необходимость тщательного отбора претендентов на ХЭ

при ЖКБ и недопустимость «профилактической» ХЭ, что подтверждается отечественными и международными рекомендациями по ведению ЖКБ, включая подходы к оперативному лечению.

Изучение динамики болевых и гастроинтестинальных симптомов у пациентов с ЖКБ после оперативного лечения, а также без такового, в динамике течения заболевания, выявление факторов риска развития или сохранения гастроинтестинальных и абдоминальных болевых синдромов, изученных в диссертационном исследовании Макаровой Ю.В. является актуальной задачей внутренних болезней, представляет большой научный интерес и несет весомую практическую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Представляемые к защите результаты являются подлинными, оригинальными; получены лично автором в ходе третьего этапа многолетнего проспективного исследования, проводимого на кафедре пропедевтики внутренних болезней НГМУ с 2003 года, а также в ходе ретроспективного анализа историй пациентов с ЖКБ, не менее двух раз находящихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении. Цель и задачи исследования ясны, сформулированы корректно и грамотно. Дизайн исследования представлен в виде схемы, включает два этапа, которые подробно описаны в тексте диссертации и автореферата. Первый этап – проспективное когортное сравнительное исследование за больными после ХЭ по поводу ЖКБ, начатое в 2003 г. В исследование включались больные ЖКБ до проведения ХЭ в стационарах города (методом сплошной и случайной выборки в двух разных стационарах). Исходно больные подвергались клиническому исследованию, оценивались имеющиеся симптомы, анамнестические данные (54 параметра), проводилась оценка качества жизни. Далее данные параметры оценивались в динамике: через 6 месяцев и 3 года. Период через 10 лет после ХЭ – часть работы, выполненная непосредственно автором. Второй этап представлял собой ретроспективное когортное исследование. Методом сплошной выборки включены больные с использованием базы данных историй болезней, госпитализированных в гастроэнтерологический стационар на лечение хотя бы двукратно: первый раз в 2003–2005 гг. и повторно в 2013–2015 гг. На основании имеющихся архивных документов автором проводился анализ динамики анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных результатов исследований с интервалом в 10 лет. На каждом этапе приведены критерии включения/исключения в группах исследования.

Количество включенных в исследование пациентов на первом этапе исследования – 113, на втором этапе – 92. Выборка позволила ответить на поставленные вопросы и

добиться желаемого уровня статистической значимости. Четко и подробно указаны критерии симптомов и синдромов.

Методы, применяемые в исследовании, информативны и современны, позволяют ответить на поставленные вопросы в цели и задачах. Оценка жалоб проводилась методом опроса с применением активной детализации. Использовались международные критерии и характеристики вариантов болевых и гастроинтестинальных симптомов. Исходно и через 10 лет наблюдения больные, включенные в проспективную часть исследования, заполняли опросник качества жизни SF-36, состоящий из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал с градацией от 0 до 100, отображающих физический и психологический компоненты здоровья.

Методы статистической обработки полученных результатов подробно описаны, применены корректно. Выводы отражают полученные результаты. Для определения вида распределения применялись тесты Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При распределении в выборках, не удовлетворяющих требованиям параметрического анализа, для статистической обработки данных использовали непараметрические методы Пирсона, Манна-Уитни, Уилкоксона. Среднее выборочное значение количественных признаков приведено в тексте как среднее и стандартное отклонение среднего ($M \pm SD$).

Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на полученных данных и их интерпретации. Положения, выносимых на защиту, вытекают из полученных результатов, соответствуют ключевым выводам и отражают позицию автора в изучаемом вопросе. Все вышеуказанное в совокупности обеспечивает обоснованность и доказательность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Новизна и значимость научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Макаровой Ю.В. впервые сделан акцент на ассоциацию клинических проявлений ЖКБ через 10-летний период наблюдения с методом лечения, исходным вариантом течения заболевания, а также с некоторыми анамнестическими данными.

Впервые описан рост частоты билиарной и эпигастральной боли в группе больных с исходно бессимптомным течением через 10 лет после ХЭ, тогда как в группе неоперированных больных отмечен рост только частоты билиарной боли. Проанализированы и выявлены предикторы возникновения разных вариантов абдоминальной боли. К таковым можно отнести раннее возникновение данного типа боли после ХЭ, женский пол, наличие

тошноты до оперативного лечения (для синдрома диспепсии) и синдрома «непереносимости жирной пищи» через 6 месяцев после ХЭ (для билиарной боли).

Проанализирован рост частоты следующих гастроинтестинальных симптомов: изжоги, горечи во рту, диареи и запоров в группе больных, перенесших ХЭ. В группе неоперированных больных возросла частота изжоги (на 50% менее значимо, чем у оперированных больных), синдрома «непереносимости жирной пищи». Для каждого гастроинтестинального симптома в ходе регрессионного анализа выявлены независимые факторы предикторы возникновения в отдаленный период после ХЭ. Симптомное течение ЖКБ, средний возраст проведения оперативного лечения отмечены как факторы риска изжоги; тошнота через 6 месяцев после ХЭ – фактор риска симптома «горечи во рту»; увеличение массы тела после оперативного лечения прогнозирует развитие диареи; проведение ХЭ в возрасте старше 60 лет и отягощенная наследственность по ЖКБ – факторы риска появления синдрома запора. Результаты корреляционного анализа выявили ассоциацию между абдоминальной болью и снижением показателей качества жизни, отображающих параметры физического здоровья среди всех больных после ХЭ. В группе с исходно бессимптомным течением ЖКБ также определено снижение качества жизни по шкале «общее здоровье» через 10 лет после оперативного лечения.

Сформулированные практические рекомендации направлены на улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам, страдающим ЖКБ. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу бюджетных лечебных учреждений Министерства здравоохранения Новосибирской области, используются в учебном процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом.

Диссертационная работа Макаровой Ю.В. написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием методов, исходной характеристики пациентов, двух глав с изложением результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, литературы, иллюстративного материала.

Список литературы содержит 228 работ (43 источника на русском языке), при этом более 60% из них опубликованы за последние 7 лет, что демонстрирует знакомство автора с большинством недавних отечественных и зарубежных исследований.

В целом диссертация изложена хорошим научным литературным языком, материал изложен конкретно, в логичной последовательности, сопровождается хорошо оформленными таблицами и рисунками, облегчающими чтение работы. По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки России. Четыре статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международной базе Scopus. В опубликованных работах отражены основные результаты исследования. Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России. Основные положения обсуждены на региональных и российских конференциях.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет. Вместе с тем, добавление клинических примеров, безусловно, украсило бы работу. Кроме того, автор не всегда корректно оперирует понятиями «симптом» и «синдром»: так, боль – это всегда симптом.

В процессе ознакомления с диссертацией возникло несколько вопросов.

1. Проводился ли анализ частоты гастроинтестинальных симптомов в зависимости от способов проведения ХЭ?
2. Чем можно объяснить наличие абдоминальной боли после ХЭ, не подходящей под критерии билиарной боли и синдрома диспепсии?
3. Оценивалось ли влияние терапии на клиническую симптоматику?

Заключение

Диссертационная работа Макаровой Юлии Викторовны «Болевые и гастроинтестинальные проявления при десятилетнем наблюдении больных желчнокаменной болезнью», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Марины Федоровны Осипенко, представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – выявление у больных ЖКБ особенностей клинических проявлений в зависимости от варианта течения болезни и метода лечения и определение факторов риска сохранения или появления гастроинтестинальных и болевых симптомов в 10-летний период наблюдения лет после холецистэктомии. Результаты, полученные автором, имеют существенное значение в области внутренних болезней.

Диссертация Макаровой Юлии Викторовны «Болевые и гастроинтестинальные проявления при десятилетнем наблюдении больных желчнокаменной болезнью» по

научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и неотложной и поликлинической терапии

А.О. Буеверов

«23» ноября 2022 г.

Сведения об оппоненте. Алексей Олегович Буеверов, доктор медицинских наук (14.00.47 – гастроэнтерология), профессор кафедры медико-социальной экспертизы и неотложной и поликлинической терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.; +7 (495) 627-24-00; bc172@yandex.ru

