

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Ливзан Марии Анатольевны на диссертационную работу
Макаровой Юлии Викторовны на тему: «Болевые и гастроинтестинальные
проявления при десятилетнем наблюдении больных желчнокаменной
болезнью», представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности

3.1.18 – внутренние болезни

Актуальность избранной темы исследования. Интерес к желчнокаменной болезни (ЖКБ) и методам ее лечения довольно велик. Наиболее часто применяемым способом признана холецистэктомия (ХЭ). Первое оперативное удаление желчного пузыря проведено больше века назад, за это время накоплено много знаний по данному вопросу, освоены современные малоинвазивные методики с низкой «травматичностью». Однако исследователей по-прежнему продолжает занимать вопрос о последствиях ХЭ. При запросе в одной из самых крупных электронно-поисковых систем- PubMed- «постхолецистэктomный синдром» или «последствия после ХЭ» ответ составляет порядка 1400 статей, причем пик исследовательской активности приходится на 2 последних десятилетия. Меняются данные о новых методах и подходах к удалению желчного пузыря: от лапаратомии к мини-доступу, от лапароскопической к роботизированной ХЭ. Однако, судя по многочисленным публикациям, усовершенствование методики оперативного лечения ЖКБ не уменьшает частоту возникновения симптомов со стороны ЖКТ.

По данным литературы - до 40% прооперированных больных не отмечают купирования симптомов диспепсии, абдоминальной боли, кроме того, до 30 % больных отмечают появление новых гастроинтестинальных симптомов в разные периоды после перенесенного оперативного лечения ЖКБ. Понимание патогенеза развития постхолецистэктomного синдрома

(ПХЭС) в последние годы расширилось. Наряду с органической патологией желчных путей и близлежащих органов, оперативными «погрешностями» активно изучаются функциональные нарушения со стороны панкреатобилиарной зоны, которые традиционно относятся к проявлениям ПХЭС. Активно изучаются новые патогенетические параллели изменений после ХЭ, среди которых нарушения моторики различных отделов ЖКТ, активация ноцицептивных нейронов, приводящих к стойкому болевому синдрому в дуоденобилиарнопанкреатической зоне, изменения обмена желчных кислот и солей, снижение бактерицидных свойств желчи, изменения микробного пейзажа тонкой и толстой кишки, влияние имеющихся уже в дооперационном периоде функциональных и органических заболеваний, аспекты психологического здоровья, возможно лежащих в основе стойких симптомов /синдромов со стороны ЖКТ, в разные сроки после ХЭ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность. Представляемые к защите результаты являются подлинными и оригинальными, полученными лично автором. Достоверность полученных результатов подтверждена грамотным дизайном исследования, ясно сформулированными целью и задачами, правильно определенной выборкой пациентов и примененной статистической обработкой материала. Цель исследования сформулирована понятно и касается оценки болевых и гастроинтестинальных проявлений, качества жизни в зависимости от тактики ведения больных ЖКБ: после ХЭ и у неоперированных больных. Задачи исследования включали анализ структуры клинических симптомов в зависимости от тактики ведения больных с ЖКБ, особенностей течения заболевания и целого ряда анамнестических параметров, оценку факторов риска наличия болевых и гастроинтестинальных симптомов, оценку динамики качества жизни больных, перенесших 10 лет назад ХЭ.

Дизайн одной части исследования соответствует критериям

когортного проспективного сравнительного исследования, второй части – ретроспективного когортного исследования.

Выбранные методы исследования позволяют их решить.

Данное проспективное многолетнее наблюдение за больными ЖКБ после ХЭ ведется сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней НГМУ с 2003г. В начале первого этапа проводилось клиническое обследование больных до проведения ХЭ, с оценкой наличия симптомов со стороны ЖКТ, учетом 54х анамнестических параметров и заполнением анкет SF-36. Оценка динамики данных параметров проводилась в следующие временные точки: через 6 месяцев, 3 года, 10 лет. Оценка данных через 10 лет после оперативного лечения проведена автором диссертации. Анализ искомых параметров проведен у 113 больных после ХЭ.

На втором этапе сформирована группа с использованием данных историй болезней пациентов с ЖКБ, не менее 2-х раз проходивших госпитализацию в гастроэнтерологический стационар (92 больных); Макаровой Ю.В. проведена ретроспективная оценка структуры и динамики симптомов со стороны ЖКТ, а также некоторых анамнестических параметров.

Методы, используемые в исследовании, достаточно информативны, чтобы опираться на их результаты при решении цели и задач.

В ходе 10-тилетнего наблюдения в обеих группах больных ЖКБ была проанализирована динамика и характеристика болевого абдоминального синдрома, в том числе билиарной боли, эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии), «прочих абдоминальных болей»; гастроинтестинальных симптомов – изжоги, «горечи во рту», симптома «непереносимости жирной пищи», нарушений пассажа по кишечнику (диарея и запоры). Для диагностики основных гастроэнтерологических симптомов/ синдромов использованы рекомендации Международного консенсуса по функциональным заболеваниям (Римские критерии III, 2006) клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации

по диагностике и лечению ЖКБ (2016).

Методы статистической обработки полученных результатов позволяют сделать имеющиеся выводы. Статистический анализ осуществлялся с применением пакетов программ SPSS 17.0. Оценка нормальности распределения исследуемых количественных показателей проводилось с использованием критерия согласия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения среднего (SD) ($M \pm SD$). Сравнение количественных признаков оценивалось по критерию Стьюдента. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимался равным 0,05. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона, теста Уилкоксона. Для определения линейной связи между изучаемыми признаками использовался коэффициент корреляции. Отношение шансов с доверительными интервалами (ДИ) = 95 % рассчитывали по таблицам сопряженности. Для исключения влияния кофакторов проводили множественный логистический регрессионный анализ. Мощность выборки рассчитывалась при помощи специальной формулы – согласно которой, количество больных включенных в исследование достаточно для формулирования полученных выводов и положений выносимых на защиту.

Сформулированные автором выводы (5) соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации основаны на полученных данных и их интерпретации. Сформулированные автором положения (3), выносимые на защиту, вытекают из полученных результатов и выводов.

Все вышесказанное в совокупности обеспечивает обоснованность и доказательность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании Макаровой Ю.В.

Новизна и значимость для науки и практики научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Чрезвычайно важным явилось установление зависимости частоты болевых и гастроинтестинальных симптомов у больных с исходно различающимися вариантами течения ЖКБ, а также вариантом лечения (оперированные, неоперированные). Так впервые описана разнонаправленная динамика частоты абдоминальной боли в целом и ее вариантов. У больных с исходно симптомным течением болезни после ХЭ определяется снижение частоты как в целом абдоминальной боли на 32,6% до 67,4% ($p < 0,001$), так и билиарного болевого синдрома на 47,2% до 52,8% ($p < 0,001$). У каждого 2-го больного выявлялась длительная клиническая ремиссия. В группе неоперированных больных с исходно симптомным течением ЖКБ выявлялась похожая тенденция, однако статистически не значимая, для динамики снижения частоты абдоминальных болей на 4,8%, до 95,2% ($p=0,083$), но не для билиарной боли, частота которой снизилась статистически значимо на 16,1% до 83,9% ($p = 0,002$). Тогда как у больных с бессимптомным течением ЖКБ выявлен рост абдоминальной боли на 37,5% до 62,5% ($p = 0,007$), в основном за счет синдрома билиарной боли, впервые появившейся в течение 10 лет у каждого второго больного (52,8%) ($p < 0,001$), а также синдрома диспепсии (по типу эпигастральной боли), возросшей на 33,3% до 66,7% ($p = 0,039$). Среди неоперированных больных ЖКБ также возросла частота абдоминальной боли в целом на 30% ($p = 0,007$); однако прирост произошел только за счет появления у данной группы больных билиарной боли в 70% ($p < 0,001$) случаев, увеличения частоты диспепсии не выявлено.

При оценке качества жизни определено снижение показателей по всем шкалам, отражающим физическое и психологическое здоровье. Наиболее низкие показатели качества жизни выявлены среди больных с симптомным течением ЖКБ по шкале «физическое функционирование», которое ассоциированы с абдоминальным болевым синдромом ($r = 0,331$, $p = 0,002$).

В группе с бессимптомным течением выявлены ассоциации между болями билиарного характера через 10 лет после ХЭ и показателями шкалы «общее здоровье» ($r = 0,603$, $p = 0,002$), между показателями шкалы «физическая боль» и абдоминальным болевым синдромом ($r = 0,663$, $p = 0,001$).

Впервые описаны факторы риска сохранения абдоминального болевого синдрома, которыми явились - женский пол (ОШ 6,8; $p = 0,047$) и наличие абдоминальных болей через 6 месяцев после операции (ОШ 3,7; $p = 0,042$); фактором риска наличия билиарной боли стал симптом «непереносимость жирной пищи» (ОШ 3,75; $p = 0,035$) и появление билиарной боли через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 2,9; $p = 0,011$); фактором риска наличия эпигастральной боли – симптом тошноты исходно (ОШ 20,6; $p = 0,001$).

Впервые продемонстрировано превалирование частоты гастроинтестинальных симптомов в зависимости от подхода к терапии. Так среди больных после ХЭ возросла частота гастроинтестинальных симптомов: изжоги на 47,8 % ($p = 0,005$), симптома «горечи во рту» на 22,1 % ($p < 0,001$), диареи на 29,1 % ($p = 0,046$), запора на 25,6 % ($p < 0,001$). В группе больных, с консервативным подходом к ведению выявился менее значимый рост частоты изжоги на 22,8 % ($p = 0,001$), а также выявлено увеличение частоты «непереносимости жирной пищи» – на 15,2 % ($p = 0,006$).

С позиций практической значимости важно выявление независимых факторов, с которыми через 10 летний период после ХЭ ассоциировано возникновение гастроинтестинальных симптомов: для симптома изжоги-симптомное течение ЖКБ (ОШ 2,8; $p = 0,041$) и возраст проведения оперативного лечения от 45 до 59 лет (ОШ 2,6; $p = 0,038$); для «горечи во рту» – тошнота через 6 месяцев после ХЭ (ОШ 6,3; $p = 0,046$); фактор риска диареи – увеличение массы тела после оперативного лечения (ОШ 2,4; $p = 0,049$); для синдром запора – отягощенная наследственность по ЖКБ (ОШ 2,8; $p = 0,045$), возраст оперативного лечения старше 60 лет (ОШ 2,2; $p = 0,040$).

Выявление данных факторов позволяет формировать группы риска по появлению нежелательных проявлений со стороны ЖКТ в отдаленный период после ХЭ. Кроме этого полученные данные в очередной раз наглядно демонстрируют всему медицинскому сообществу необходимость строгого дифференциального подхода при определении тактики ведения больных с ЖКБ.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом.

Диссертация Макаровой Ю.В. построена традиционно, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, две главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, иллюстративного материала.

В приложении хотелось бы познакомиться с 54 учитываемыми параметрами анамнеза. Возможно, было бы целесообразным выделить дополнительный пункт в положениях на защиту об отсутствии универсальных предикторов возникновения болевых и гастроинтестинальных симптомов, что подчеркнуло бы большой спектр разнообразных патогенетических механизмов развития последствий после ХЭ.

Работа изложена на 155 страницах; в работе представлены 26 таблиц и 35 рисунков. Список литературы состоит из 228 библиографических ссылок (из них 185 зарубежных источника). Более 70 % литературы относится к последним семи годам, что свидетельствует о хорошей информированности диссертанта новейших данных по изучаемой проблеме.

Диссертация построена логично, сопровождается уместными таблицами, графиками и рисунками, иллюстрирующими исследование и облегчающими восприятие работы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

При изучении работы возникли вопросы, на которые в порядке дискуссии хотелось бы получить от Юлии Викторовны Макаровой ответы:

1. Учитывалось ли влияние наличия сопутствующей патологии на симптомы и синдромы у больных ЖКБ, в том числе после ХЭ?
2. Проводился ли анализ симптоматики через 10 лет после ХЭ с учетом количества конкрементов, осложненного и неосложненного течения на дооперационном этапе, хирургических осложнений после операции?
3. Использовали ли пациенты в обеих группах (после ХЭ и неоперированные пациенты) в течение периода наблюдения препараты урсодезоксихолиевой кислоты на регулярной основе? Если да, отличались ли симптомы между группами пациентов, которые получали и не получали эту терапию?

Заключение. Диссертационная работа Макаровой Юлии Викторовны на тему: «Болевые и гастроинтестинальные проявления при десятилетнем наблюдении больных желчнокаменной болезнью», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Марины Федоровны Осипенко, и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению особенностей гастроинтестинальных и болевых симптомов/ синдромов у больных ЖКБ в зависимости от тактики ведения (консервативный подход или оперативное лечение), а также определению предикторов наличия различных симптомов/синдромов в отдаленном

периоде после ХЭ. Результаты, полученные автором, имеют существенное значение в области внутренних болезней.

Диссертационная работа Ю.В. Макаровой по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой
факультетской терапии и
гастроэнтерологии Федеральное
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Омский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских
наук, член-корреспондент РАН,
профессор



Ливзан

Ливзан Мария Анатольевна

« 01 » 12 2022 г.

Сведения об оппоненте. Ливзан Мария Анатольевна, доктор медицинских наук (14.03.02 – «патологическая анатомия», 14.01.04 – «внутренние болезни»), член-корреспондент РАН, профессор (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии); 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12; Телефон: 8(3812)957-001. Адрес электронной почты: rector@omsk-osma.ru).