

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургии с кусом хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженного врача Российской Федерации Левчука Александра Львовича на диссертационную работу Сорогина Станислава Алексеевича на тему: «Клинические и хирургические аспекты язвенного колита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – «Хирургия».

Актуальность избранной темы

Актуальность проблемы не вызывает никаких сомнений, так как язвенный колит, хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся периодами ремиссии и обострений, – носит прогрессирующий характер с риском развития дисплазии, колоректального рака, формированием псевдополипоза, стойким нарушением моторики толстой кишки (водянистая диарея, аноректальная дисфункция с императивностью позывов), трудно поддающееся медикаментозной терапии, приводящих пациентов к потребности выполнения колэктомии. За последнее время заболеваемость язвенным колитом имеет устойчивую тенденцию к повышению. Согласно имеющейся информации, во всем мире насчитывается более 4 миллионов больных с язвенным колитом.

Следует отметить, что данной патологии уделяется достаточно много внимания. Однако, внедрение за последнее время в клиническую практику новых лекарственных препаратов не оказало существенного влияния на результаты лечения. Частота инвалидизации у больных работоспособного возраста превышает 40 %, а уровень послеоперационной летальности, по самым скромным оценкам, составляет более 17 %.

Улучшение результатов лечения пациентов с язвенным колитом, безусловно, связано с прогнозированием и контролем течения заболевания. Если консервативную терапию язвенного колита можно в настоящее время квалифицировать в качестве оптимального стандарта, то хирургическая составляющая данного заболевания требует дальнейшей разработки. Существует необходимость дальнейшей конкретизации вопроса о показаниях к операции и сроках их выполнения. К сожалению, клинические критерии в данном направлении определены недостаточно. Реализация этих моментов, безусловно, позволит проводить превентивную патогенетическую терапию и значительно улучшить качество жизни пациентов. Изложенные моменты свидетельствуют о правомочности дальнейших исследований в данной области хирургии, чему и посвящена диссертационная работа Сорогина С.А..

Достоверность и научная новизна исследования

Результаты исследования, проведенные диссертантом, расширили существующие представления о патогенезе язвенного колита и факторах, определяющих его течение. В частности, установлено повышение симпатической активности, которое наиболее значительно при тотальном поражении толстой кишки. Это сопровождается снижением качества жизни пациентов. Доказано значение частоты полиморфизма генов IL6 и VEGFA в прогрессировании течения язвенного колита. Выявлена степень их ассоциации с риском оперативного вмешательства, локализацией патологического процесса в толстой кишке и качеством жизни пациентов в ближайшем и отдаленном периоде. На основании многофакторного анализа установлены критерии, позволяющие прогнозировать активность данного заболевания и определить оптимальный период для выполнения хирургического пособия.

Выявленные изменения создают предпосылки для упреждающей превентивной терапии и улучшения исходов заболевания при язвенном колите.

Практическая значимость полученных результатов

Определена выраженность и частота клинических проявлений язвенного колита, на основании проведенных исследований, в зависимости от протяженности патологического процесса и течения заболевания. При эндоскопическом морфологическом исследовании выявлена дисплазия толстой кишки и охарактеризована степень ее выраженности, что в дальнейшем существенно влияет на определение лечебного алгоритма. Установлено, что прогрессирование заболевания сопровождается развитием анемии, гипопротеинемии, интоксикации и нарушением функционирования центральной гемодинамики. Прослежено качество жизни при язвенном колите в зависимости от вариантов клинического течения заболевания, его продолжительности, гендерных различий, локализации и распространенности патологического процесса в толстой кишке. Выявлена клиническая значимость частоты полиморфизма генов VEGFA/ IL6 по гомозиготному варианту. Сформулированы критерии, необходимые для прогнозирования течения заболевания и возможного оперативного пособия.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивается тщательно собранной информацией и достаточным количеством пациентов (n=144), современными диагностическими, клиническими и параклиническими (эндоскопическими и рентгенологическими), морфологическими, клинико-социологическими и экспериментальными (математическое моделирование методом конечных элементов) методами исследования с высокой эффективностью, а также современной статистической обработкой цифровых результатов.

Личное участие автора заключается в разработке дизайна исследования, определении методологии работы, обследовании и курировании всех пациентов; проведении хирургических операций в качестве врача колопроктолога, анализе литературы по теме диссертации, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, апробации результатов исследования, подготовке научных публикаций и докладов на научных конференциях по материалам диссертационной работы.

Общая оценка содержания работы

Диссертация изложена на 161 страницах машинописного текста, состоит из: введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, общего заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 50 таблицами и 5 рисунками. Список литературы включает 123 отечественных и 246 зарубежных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, ее клиническую значимость и недостаточно изученные вопросы, касаемые тематики изучаемой патологии. Диссертант справедливо отмечает, что указанные моменты являлись отправными точками для проведения настоящего исследования. Целью работы явилось улучшение результатов лечения пациентов с язвенным колитом на основании прогнозирования его течения.

Автором для выполнения данного научного исследования были поставлены 4 задачи, в которых подчеркивается необходимость изучения клинических проявлений, ближайших и отдаленных результатов лечения и прогнозирования течения данной патологии. Поставленные задачи практически охватывают весь спектр клинических особенностей течения язвенного колита. Во введении достаточно четко сформулированы: научная новизна, научно-практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту. Как показывают дальнейшие исследования, все они имеют высокую степень достоверности.

Обзор литературы (Глава 1) изложен на 24 страницах машинописного текста, где с учетом современных представлений отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, результатов лечения данного контингента больных и прогнозирования течения язвенного колита. Необходимо подчеркнуть, что автор использовал в основном источники 5-летней давности. Это позволило диссертанту критически оценить современное состояние проблемы и наметить пути реализации нерешенных моментов. В целом обзор литературы свидетельствует о зрелости диссертанта как научного работника и его высокой эрудиции в данном направлении. С учетом представленной информации, автор подчеркивает необходимость дальнейших исследований в вопросах диагностики и лечебной тактики при язвенном колите.

Во второй главе сформулированы характеристика клинических наблюдений и методы исследования. Основу диссертационной работы составили 144 пациента с язвенным колитом, которые проходили лечение в колопроктологических, гастроэнтерологических и хирургических отделениях Ярославской, Вологодской, Костромской и Ивановской областях в период с 2001 по 2020 гг. Все пациенты были госпитализированы по экстренным показаниям. Представленный клинический материал, безусловно, вполне достаточен для реализации поставленных задач.

При оценке клинического материала проведены как ретроспективные, так и проспективные исследования. Оперативное вмешательство выполнено у 68 больных, остальные больные были пролечены консервативно.

Наиболее сложным вопросом являлась верификация клинического диагноза. Диагноз «Язвенный колит» ставился на основании комплексной оценки клинических проявлений, данных ультразвукового исследования, фиброколоноскопии, лапароскопии, хирургического пособия, морфологических исследований, а также с учетом мониторинга течения заболевания у гастроэнтеролога и хирурга после выписки больных из стационара. Кроме того, принимались во внимание существующие

клинические рекомендации. Все эти моменты отражены в этой работе. В указанной главе проведен анализ и градация больных по возрасту, полу, локализации заболевания, его течению, а также приведены варианты хирургического пособия. После выписки из стационара мониторинг течения данной патологии проводился в амбулаторных условиях совместно с гастроэнтерологом и хирургом.

По данным научных исследований диссертанта наиболее неблагоприятным периодом для выполнения хирургического вмешательства, является выполнение операции при тяжелой атаке заболевания. В этих случаях летальность достигает 50 %. По-видимому, будет справедливым осуществлять оперативное пособие, при наличии соответствующих показаний, в более благоприятные сроки. Решение этих моментов нашло отражение при дальнейшем изложении клинического материала. Необходимо подчеркнуть, что методы исследования, которые были выбраны автором, достаточно объективны и весьма доказательны при обработке результатов исследований. Автором впервые предпринята попытка прогнозирования течения заболевания на основании применения методов многомерной статистики.

В третьей главе рассматриваются клинические проявления язвенного колита. На основании их анализа диссертантом уточнена частота различных симптомов язвенного колита в зависимости от локализации, распространенности патологического процесса, его активности, возраста и пола больных. По данным автора спектр клинических проявлений более выражен при тяжелой атаке язвенного колита и тотальном поражении толстой кишки. Представленный анализ спектра клинических проявлений, в определенной степени, может являться критерием для определения степени активности патологического процесса при поступлении больных в стационар.

На основании полученных научных данных констатировано, что прогрессирование заболевания сопровождается развитием анемии, гипопроотеинемии, интоксикации, нарушением функционирования центральной гемодинамики и повышением симпатической активности.

Этот фактор необходимо учитывать при назначении упреждающей превентивной терапии при данной патологии. Согласно полученным данным при морфологическом исследовании препаратов резецированной удаленной толстой кишки, выявлена дисплазия эпителиальной ткани. На этом фоне значительных изменений концентрации гидроксипролина в периферической крови не наблюдается. Следовательно, выраженной деградации коллагена при данной патологии не происходит. Этим можно объяснить относительно редкую частоту перфораций толстой кишки при неспецифическом язвенном колите. Глава заканчивается кратким заключением, в котором отражены конкретные результаты. Глава насыщена по содержанию, хорошо иллюстрирована, с элементами новизны.

Четвертая глава посвящена генетическим исследованиям, которые выполнены у 50 пациентов с язвенным колитом и 40 пациентов контрольной группы (доноры). На основании проведенных исследований автором выявлено, что полиморфный вариант G174G гена IL-6 ассоциирован с тотальным поражением толстой кишки. Напротив, вариант C634C гена VEGFA связан с локализацией воспаления в левых отделах толстой кишки. При хроническом рецидивирующем течении язвенного колита частота полиморфизма гена IL-6 достигала 57,1 %, а гена VEGFA — 21,4 %. При хроническом непрерывном и остром течении частота мутаций исследуемых генов была значительно ниже. Полиморфный вариант C634C гена VEGFA ассоциирован с повышенным риском оперативного лечения. Согласно полученным данным, мутация гена IL-6 связана с возникновением форм язвенного колита с более высокой тяжестью эндоскопической активности. Наибольшая частота мутаций в исследуемых генах наблюдалась в группе пациентов с преобладанием симпатического звена нервной системы (41,7 %). Проведенное генетическое тестирование при данной патологии можно рассматривать как новое направление в реализации персонализированного подхода в этой области хирургии.

В пятой главе рассмотрены вопросы качества жизни при язвенном колите и возможности прогнозирования его течения. При анализе качества жизни у 80 пациентов с данным заболеванием на протяжении 30 лет установлено, что качество их жизни определяется течением заболевания, его длительностью, характером лечебных мероприятий, возрастом и полом больных, а также локализацией и распространенностью патологического процесса. В зависимости от длительности заболевания, показатели качества жизни имеют тенденцию к снижению при длительности заболевания 6 – 10 лет и 21 – 30 лет. Уровень физической активности (PF) при сроке заболевания от 11 до 20 лет (на 15,4 %) выше, чем при длительности от 6 до 10 лет. При уменьшении эндоскопической активности заболевания со временем улучшается психологический статус пациентов (на 16,8 %).

Для прогнозирования течения язвенного колита автором был использован метод логистической регрессии. Примененная многофакторная система прогнозирования эффективности выбора метода лечения язвенного колита, была основана на учете таких значимых предикторов как: пол пациента (П), анамнестические особенности (Ао), эндоскопическая активность (Эа), частота дефекаций (Чд), закодированные данные остроты течения (Ост). По данным диссертанта при математическом вычислении прогностического коэффициента ПКмл, который при значениях ниже или равен 0,7215, – указывает на высокую эффективность консервативного подхода в лечении язвенного колита. Если этот показатель выше указанного значения, то предстоит оперативное вмешательство.

Автор отмечает, что максимальная летальность при язвенном колите имеет место при тяжелой атаке заболевания. По данным диссертанта тяжелая атака при данной патологии, развивается при коэффициенте выше 0,5942. В этом плане необходимыми клиническими критериями являются пол пациента (П), возраст на момент первой атаки (Вз), эндоскопическая активность (Эа), индекс массы тела (Имт), ген кодирующий интерлейкин-6 «IL6» по гомозиготному варианту G174G (IL6/G174G), закодированные

данные остроты течения (Ost), ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов «VEGFA» по гомозиготному варианту C634C (VEGFA/C634C), наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки (Oяд). При этом чувствительность (Se) и специфичность (Sp) вероятностной модели, при оптимальных координатах точки отсечения, составили: $Se = 83,34$ и $Sp = 71,53$.

Внедрение в клинику полученных результатов прогнозирования течения язвенного колита, подтвердила их целесообразность. По мнению автора, разработанные для прогнозирования клинические и генетические критерии могут являться основой для персонализированного лечения данного контингента больных.

Общее заключение написано в критическом аспекте и отражает основные положения работы. Выводы конкретны, имеют утверждающий характер и вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации имеют отчетливую клиническую направленность.

Дополнительные комментарии оппонента

Характеризуя работу в целом, следует отметить, что она выполнена на достаточно высоком научно-методологическом уровне. Автором осуществлен очень большой объем исследований, на основании которых диссертант дал ответы на все поставленные задачи. Вместе с тем в работе имеются неудачные выражения, отдельные грамматические неточности, которые не умоляют научно-практическую значимость данной диссертации.

Результаты исследований нашли отражения в 10 научных работах включая 3 работы входящих в перечень ВАК. В них, как и в автореферате, полностью отражены основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Сорогина С.А. нет. Однако, в процессе ознакомления с материалами диссертации, возникло несколько принципиальных вопросов к исследователю:

1. Почему в исследовании не уделено внимание таким современным методам диагностики язвенного колита и его осложнений, как: компьютерная и магнитно-резонансная томографии с внутривенным контрастированием?
2. Целесообразно ли определение уровня пресепсина или прокальцитонина в периферической крови у пациентов для улучшения диагностики хирургических осложнений язвенного колита (таксическая дилатация, перфорация кишечника с развитием перитонита)?
3. Учитывая возможность трансформации язвенного колита в рак толстой кишки, есть ли необходимость динамического наблюдения уровней онкомаркеров (РЭА, СА-19-9) у данного контингента больных?
4. Почему анализ хирургической деятельности при язвенном колите изложен во второй главе диссертационного исследования без клинических примеров?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сорогина С.А. на тему: «Клинические и хирургические аспекты язвенного колита», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – «Хирургия», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая важное значение в области хирургической гастроэнтерологии, – создание прогностического алгоритма, улучшение результатов лечения и повышения качества жизни пациентов с язвенным колитом. По актуальности проблемы, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, (с изменениями в редакции

постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Сорогин С.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – «Хирургия» (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии
Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России,
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук (3.1.9 – хирургия),
профессор

Левчук Александр Львович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Левчука А.Л. «ЗАВЕРЯЮ».

Ученый секретарь Ректората Института усовершенствования врачей ФГБУ
«НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор



Матвеев Сергей Анатольевич

« 30 »  2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70;

Телефон: +7 (499) 464-03-03

Сайт: <https://www.pirogov-center.ru>

E-mail: info@pirogov-center.ru