

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.030.01 ПРИ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КОЛОПРОКТОЛОГИИ ИМЕНИ А.Н. РЫЖИХ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК
аттестационное дело N _____

решение диссертационного совета от 09.06.2022 № 3

о присуждении Ткалич Ольге Владимировне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация на тему «Комплексное лечение хронической анальной трещины с применением ботулинического токсина типа А» по специальностям 3.1.9 – Хирургия, 3.3.3 – Патологическая физиология принята к защите 08 апреля 2022 года (протокол № 3) диссертационным советом 21.1.030.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2), утверждённым приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель, Ткалич Ольга Владимировна, 1990 года рождения, по окончании в 2013 году ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности «Лечебное дело», поступила в ординатуру по специальности «Хирургия» в ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. По окончании ординатуры в 2015 году проходила профессиональную переподготовку по специальности «Колопроктология» в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. С 2016 г по 2019 г проходила обучение в аспирантуре по специальности «Хирургия» на базе отдела общей и реконструктивной колопроктологии в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. С марта 2020 года работает врачом –колопроктологом консультативной поликлиники ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Научные руководители - доктор медицинских наук Владимир Николаевич Капников, доктор медицинских наук Оксана Юрьевна Фоменко.

За время прохождения аспирантуры подготовила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Комплексное лечение хронической анальной трещины с применением ботулинического токсина типа А».

Диссертация выполнена на базе отдела общей и реконструктивной колопроктологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кашников Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному развитию ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фоменко Оксана Юрьевна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Коротких Николай Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Порядин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, член. -корр. РАН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук Климашевич Александром Владимировичем, отметила, что диссертация Ткалич О.В. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая решает важную проблему современной колопроктологии – улучшение результатов лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9, установленного Положением о присуждении ученых

степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями и дополнениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 31.04.2016 года, №748 от 02.08.2016 года, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9 – «Хирургия», 3.3.3 – «Патологическая физиология».

Соискатель имеет 3 научные работы по теме диссертации в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций. Основные положения работы доложены и обсуждены на 2 научно-практических конференциях. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Shelygin Y.A. Follow-up results of combination treatment of chronic anal fissure / Shelygin Y.A., Tkalich O.V., Ponomarenko A.A., Fomenko O.Y., Khryukin R.Y., Zharkov E.E., Arslanbekova K.I., Misikov V.K. // International journal of pharmaceutical research – 2020; T12, №2. P. – 244-249.
2. Ткалич О.В. Современные методы медикаментозной релаксации внутреннего сфинктера у больных хронической анальной трещиной / Ткалич О.В., Жарков Е.Е., Пономаренко А.А., Мисиков В.К. // Хирург – 2019; №8. С. – 26-42.
3. Ткалич О.В. Непосредственные результаты комплексного лечения хронической анальной трещины с применением ботулотоксина типа А (ISRCTN97413456) / Ткалич О.В., Пономаренко А.А., Фоменко О.Ю., Арсланбекова К.И., Хрюкин Р.Ю., Мисиков В.К., Мудров А.А., Жарков Е.Е. // Колопроктология – 2020; T19, №1(71). С. 80-99.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва.

1) *официального оппонента Коротких Н.Н.*, где отмечено, что в представленной диссертации содержится решение актуальной задачи – улучшение результатов лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера, что имеет существенное значение для колопроктологии. Сформулированные положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными и подтверждены статистическими расчетами. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют реальное практическое значение. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

2) *официального оппонента Порядина Г.В.*, где говорится, что результаты проведенного исследования продемонстрировали, что иссечение трещины с введением ботулинического токсина типа А обладает минимальным влиянием на функцию запирающего аппарата прямой кишки и характеризуется меньшей частотой развития анальной инконтиненции в сравнении с иссечением трещины и пневмодивульсией анального

сфинктера в раннем и отдаленном послеоперационных периодах. Сформулированные положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными и подтверждены статистическими расчетами. Практические рекомендации сформулированы четко и имеют реальное практическое значение. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

3) *ведущей организации*, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московского Клинического Научно-практического Центра имени А.С. Логина Департамента здравоохранения города Москвы», где отмечено, что диссертация является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая решает важную научно-практическую задачу современной хирургии. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

4) *на автореферат* поступил отзыв кандидата медицинских наук, заведующего отделением колопроктологии №3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения города Москвы **Корнева Леонида Владимировича**. В отзыве на автореферат отмечается актуальность представленного исследования, его научная новизна и практическая значимость полученных результатов, а также отражается личный вклад диссертанта в разработку темы. Отмечено, что диссертационная работа является научно-квалификационной работой, имеющей важное практическое значение для колопроктологии, и отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

5) *на автореферат* поступил отзыв кандидата медицинских наук, доцента кафедры общей патологии МБФ, заведующей учебной частью федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Усановой Елены Алексеевны**. В отзыве на автореферат отмечается, что выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, материалам исследования и обоснованы. Отмечено, что достоверность и обоснованность научной работы определяется достаточной выборкой пациентов, адекватными задачами исследования и выбором клинико-лабораторных и инструментальных методик, и отвечает требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзыв положительный, принципиальных и критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами в области хирургии и патологической физиологии, в том числе имеют

большой опыт лечения больных с колопроктологическими заболеваниями и внесли большой вклад в развитие этих областей медицинской науки, а также наличием у них публикаций по профилю представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что она является одним из ведущих научно-исследовательских учреждений, занимающихся изучением проблем лечения колопроктологических заболеваний.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказано, что частота развития и выраженность анальной инконтиненции статистически значимо меньше после инъекции ботулинического токсина типа А, по сравнению с пневмодивульсией анального сфинктера.

установлено, что частота заживления послеоперационной раны одинакова после применения ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД и после пневмодивульсии анального сфинктера.

доказано, что на удлинение сроков заживления послеоперационных ран влияет только наличие специфических раневых инфекций.

установлено, что рецидивы заболевания статистически значимо чаще встречаются после применения нейротоксина, чем после пневмодивульсии анального сфинктера.

доказано, что развитие рецидива заболевания связано с сохраняющимся спазмом сфинктера на 60 сутки после оперативного вмешательства.

установлено, что увеличение дозировки ботулинического токсина типа А до 40 ЕД повышает частоту заживления послеоперационных ран.

доказано, что повышение дозировки ботулинического токсина типа А до 40 ЕД не сопровождается увеличением частоты и выраженности симптомов анальной инконтиненции.

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что:

Внедрение в клиническую практику метода иссечения трещины с применением ботулинического токсина типа А позволит улучшить результаты лечения пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера. Результаты проведенного исследования показали, что наиболее оправдано выполнять иссечение трещины с введением ботулинического токсина типа А в суммарной дозировке 40 ЕД у пациентов с хронической анальной трещиной со спазмом сфинктера с неотягощенным анамнезом. У пациентов, в анамнезе которых имеются осложненные и/или многократные роды, для ликвидации спазма сфинктера целесообразно использовать ботулинический токсин типа А в дозировке 10 ЕД.

Отсутствие выраженного отрицательного влияния на функциональное состояние запирательного аппарата прямой кишки по данным аноректальной манометрии, а также отсутствие значимого увеличения количества баллов при оценке по шкале Wexner через 60 дней после операции, свидетельствует о сфинктеросберегающем характере вмешательства.

Установлено, что в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, частота и выраженность клинических проявлений недостаточности анального сфинктера меньше после применения ботулинического токсина типа А, чем после пневмодивульсии анального сфинктера.

При однофакторном анализе, оценивающем влияние различных показателей на частоту заживления послеоперационных ран, установлено, что на это влияет только присоединение специфических раневых инфекций, передающихся половым путем.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- Эффективность лечения была сопоставима между группами. Через два месяца после операции рана зажила у 64% пациентов, которым вводилось 10 ЕД ботулинического токсина типа А, и у 71% больных, которым выполнялась пневмодивульсия анального сфинктера, $p = 0,76$.
- При унивариантном анализе, оценивающем влияние различных параметров на частоту заживления послеоперационной раны, установлено, что на исход лечения статистически значимо влияет только наличие специфических раневых инфекций, $p = 0,000009$.
- Применение ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД для релаксации анального сфинктера позволяет статистически значимо снизить частоту и выраженность симптомов анального недержания в раннем послеоперационном периоде. На 30-е сутки послеоперационного периода жалобы на недержание отмечали 18 (75%) человек после пневмодивульсии и 6 (21%) после введения ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД, $p = 0,0002$. На 30-е сутки уровень баллов по шкале анальной инконтиненции Wexner составил 2 (3; 4), и был статистически значимо ниже, чем в группе с применением пневмодивульсии – 3 (3; 6), $p = 0,0001$. Через 60 дней после операции, явления транзиторной анальной инконтиненции отмечены у 3 (10,7%) человек после введения ботулинического токсина типа А в дозировке 10 ЕД и у 10 (41%) после применения пневмодивульсии анального сфинктера, $p = 0,02$, значения по шкале Wexner – 3 (2; 4) балла и 2 (2;5) балла, $p=0,01$, соответственно.

- Методом логистической регрессии выявлено, что на сохранение транзиторной анальной инконтиненции в течение 30 и 60 дней послеоперационного периода влияет методика ликвидации спазма внутреннего сфинктера, $p = 0,0002$ и $p = 0,015$, соответственно. Влияние других рассматриваемых факторов риска развития недостаточности анального сфинктера, таких как пол, возраст, количество родов и/или осложненные роды, не подтверждено статистически, $p < 0,05$.
- При унивариантном анализе факторов риска развития рецидива хронической анальной трещины установлено, что сохраняющийся спазм внутреннего сфинктера на 60-е сутки статистически значимо влияет на увеличение частоты развития рецидива заболевания, $p = 0,006$.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

теория согласуется с опубликованными в мировой литературе материалами по теме диссертации;

идея использования ботулинического токсина типа А для ликвидации спазма внутреннего сфинктера базируется на анализе и обобщении современных данных мирового опыта. Предложенный метод улучшает показатели лечения хронической анальной трещины. Научные положения, результаты исследования, выводы и практические рекомендации обоснованы результатами анализа достаточного числа клинических наблюдений;

использованы объективные методы инструментальной диагностики;

установлено качественное и количественное соответствие результатов автора с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертационного исследования;

использованы современные методики сбора, хранения и обработки информации, обоснован подбор единиц наблюдения, критерии включения в исследование;

применено значительное количество современных статистических методик для тщательной обработки и интерпретации полученных данных.

Личный вклад соискателя. Соискателем был разработан дизайн исследования, выполнен обзор литературы по исследуемой теме. Материалом для работы служили данные, полученные при лечении 80 пациентов, которым было выполнено иссечение трещины с применением ботулинического токсина типа А или иссечение трещины с пневмодивульсией анального сфинктера.

Соискателем был проведен обзор литературы по тематике исследования, на основании которого была определена актуальность проблемы и разработан дизайн исследования. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе, а также работа по сбору и статистическому анализу

клинического материала. Диссертантом самостоятельно проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертационная работа.

Диссертация Ткалич Ольги Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 9 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Ткалич О.В. учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 15 докторов наук по специальности 3.1.9 – хирургия, и 3 доктора наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за - 19, против - 0, ~~недействительных бюллетеней нет.~~

Председатель диссертационного совета,
академик РАН, профессор, д.м.н.



Юрий Анатольевич Шельгин

Учёный секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

Евгений Сергеевич Суворегин

09 июня 2022 г.