

Утверждаю

Ректор института усовершенствования врачей  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Национальный медико-  
хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Г.Г. Борщев

« 20 мая 2022 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Дудина Дениса Валерьевича на тему «Прогнозирование течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде с учетом лабораторных маркеров», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

#### **Актуальность темы исследования**

Проблема тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) остается одним из важнейших вопросов современной хирургии. За последние 25 лет у мужчин не было зафиксировано снижения количества ТГВНК и тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), а частота развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у женщин за указанный период увеличилась.

Наиболее сложным в течении ВТЭО, как смертельно опасных заболеваний, считается острый период. Несмотря на современные методы диагностики и мониторинга различных параметров и показателей, имеющих в арсенале современных схем и вариантов лечения, довольно сложно прогнозировать течение ВТЭО у конкретного больного в остром периоде. С другой стороны невозможно предсказать как будет протекать восстановление венозного русла глубоких вен нижних конечностей, у какого больного сформируется посттромботическая болезнь (ПТБ) в течение года после перенесенного ТГВНК на фоне лечения.

Известно, что развитие ВТЭО сопровождается разнонаправленными сдвигами показателей системы гемостаза, воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД). В последние годы появились работы, показывающие взаимосвязи и влияние на риск развития и течение венозного тромбоза маркеров коагуляционного гемостаза, белков острой фазы воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции. Однако, вопросы развития ТГВНК, ассоциированные с содержанием и динамикой клинико-лабораторных показателей крови остаются недостаточно изученными, а имеющиеся на сегодняшний день данные зачастую противоречивы. Кроме того, мало изученными остаются вопросы ранней реканализации глубоких вен нижних конечностей с учетом содержания клинико-лабораторных показателей крови у больных с ТГВНК в остром периоде на фоне лечения. Выявление взаимосвязей между содержанием и динамикой клинико-лабораторных маркеров имеет высокую актуальность в отношении определения прогностического течения венозного тромбоза в раннем и отдаленном периоде на фоне лечения.

Благоприятное течение ВТЭО в остром периоде далеко не всегда решает все проблемы отдаленного периода. Одним из неблагоприятных исходов венозного тромбоза является посттромботическая болезнь (ПТБ), диагностируемая у 50% больных, перенесших ТГВНК в течение первых 3 лет. Несмотря на то, что уже установлены клинические факторы риска развития ПТБ, в том числе сохраняющаяся окклюзия венозного русла, довольно трудно предсказать, у кого из пациентов будет развиваться данное заболевание в отдаленном периоде.

В связи с этим актуальным является не только понимание причин и факторов риска развития ПТБ, но и изучение сложных процессов, происходящих в сосудистом русле с учетом проводимой антитромботической терапии (АТТ), безусловно, связанных с реканализацией венозного русла и содержанием значимых клинико-лабораторных маркеров. Особенности реканализации глубоких вен в зависимости от схемы АТТ в течение первых двух лет изучены в нескольких исследованиях, однако их данные часто противоречивы и неоднозначны. Не изучены вопросы взаимосвязи реканализации глубоких вен на фоне различных вариантов АТТ с учетом содержания маркеров воспаления, коагуляционного гемостаза и эндотелиальной дисфункции в отдаленном периоде.

Перспективным является изучение взаимосвязей между формированием ПТБ и содержанием маркеров воспаления, гемостаза и ЭД у больных с перенесенным ТГВНК на фоне лечения. В ряде исследований была изучена взаимосвязь между содержанием маркеров воспаления, гемостаза и ЭД и риском развития ПТБ. Однако, между исследованиями существует значительная клиническая гетерогенность, имеется разнообразие в популяции и методологии оценки клинико-лабораторных маркеров после ТГВНК.



Таким образом, диссертационная работа Дудина Д.В. посвящена актуальной проблеме современной медицины – прогнозированию течения и повышению эффективности лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде на фоне различных вариантов антикоагулянтной и антитромботической терапии с учетом содержания и динамики маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции, а сформулированные цели и поставленные задачи соответствуют современному состоянию проблемы.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Дудина Д.В. «Прогнозирование течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде с учетом лабораторных маркеров» выполнена в соответствии с планом научной работы кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Научная новизна и значимость полученных результатов исследования и выводов, сформулированных в диссертации**

Представленная к рецензированию диссертационная работа содержит научную и практическую новизну полученных результатов:

- выявлены клиничко-лабораторные факторы, включая маркеры воспаления (С-реактивный белок) и гемостаза (D-димер), нарастание которых на фоне лечения в остром периоде может свидетельствовать о прогностически неблагоприятном течении тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

- установлены ранее неизвестные взаимосвязи между признаками начальной реканализации венозного русла нижних конечностей и содержанием маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин) в остром периоде на фоне лечения.

- у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК в течение года доказана эффективность продленного применения современных антитромботических препаратов (ПОАК и СД) в отношении более раннего и эффективного прогресса реканализации бедренного и подколенного сегментов венозного русла.

- установлены корреляционные взаимосвязи между положительным прогрессом реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегменте венозного русла и динамикой содержания С-реактивного белка, D-димера и гомоцистеина в сыворотке крови.

– соискателем изучены частота встречаемости, тяжесть клинических проявлений и риск развития ПТБ у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК в зависимости от схемы продленной АТТ в течение года, а также динамики содержания маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (ГЦ).

### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

Диссертация Дудина Дениса Валерьевича «Прогнозирование течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде с учетом лабораторных маркеров» имеет высокую значимость как для научной, так и практической сферы деятельности. На основании полученных данных выявлены клиничко-лабораторные факторы риска, оказывающие влияние на течение венозного тромбоза в остром и отдаленном периоде. Выявлены ранее неизвестные взаимосвязи между процессом начальной реканализации венозного русла и содержанием маркеров воспаления (С-реактивный белок), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин) в остром периоде на фоне лечения. Доказано преимущество применения ПОАК и СД в течение года после перенесенного проксимального ТГВНК в отношении более эффективного прогресса реканализации бедренного и подколенного сегментов венозного русла в сравнении с АВК. Доказано наличие ранее неизвестных ассоциативных взаимосвязей между прогрессом реканализации в подвздошном, бедренном и подколенном сегментах венозного русла у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК на фоне различных вариантов продленной терапии и содержанием в сыворотке крови маркеров воспаления, гемостаза и ЭД в отдаленном периоде. Установлено, что применение ПОАК и СД в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК связано с меньшей частотой развития ПТБ, в особенности тяжелых форм, по сравнению с терапией АВК. Доказаны взаимосвязи между частотой встречаемости и степенью тяжести посттромботической болезни с содержанием D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови в отдаленном периоде. Установлено, что определение концентрации D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови через 4-6 и 10-12 месяцев у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК на фоне лечения позволяет прогнозировать риск развития и степень тяжести ПТБ.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом первичного научного материала, построением системы методологии исследования и продуманным дизайном, адекватными критериями включения и исключения из исследования. В работе применены стандартизованные современные методы клинического,



инструментального и лабораторного обследования пациентов. Современный статистический анализ клинических данных позволил выявить закономерности, которые легли в основу положений, выносимых на защиту. Все они убедительно документированы таблицами, рисунками и клиническими примерами.

Полученные выводы соответствуют поставленным задачам, логичны и обоснованы. Практические рекомендации аргументированы и вытекают из полученных результатов.

Таким образом, достоверность полученных результатов исследования, выполненных автором, не вызывает сомнений.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертация написана в классическом стиле в соответствии со структурой, рекомендованной ГОСТ Р 7.0.11. – 2011 «Диссертация и автореферат диссертации». Работа изложена на 259 страницах машинописного текста. Включает введение, обзор литературы, четыре главы, две из которых – результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации; список литературы включает 193 работы, в том числе 52 отечественных и 141 зарубежную публикацию. Приведены 6 клинических примеров. Текст содержит 70 таблиц и 17 рисунков. Приложение Б содержит 43 таблицы с клинико-лабораторными показателями крови у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде.

**Во введении** на 13 страницах обоснованы актуальность выбранной проблемы, кратко освещены основные данные мировой литературы, подчеркивающие значимость прогнозирования течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде, включающего процессы реканализации глубоких вен и развитие посттромботической болезни, с учетом содержания и динамики клинико-лабораторных маркеров. Представлена степень разработанности темы исследования, а также изложены цель, задачи, научная новизна, описаны теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** (обзор литературы) на 18 страницах проведен анализ большого массива данных отечественной и зарубежной литературы, освещающий современное состояние проблемы прогнозирования риска развития, течения и лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Особое место в обзоре отведено информации о развитии клинических исходов и течении ТГВНК в остром и отдаленном периоде, включающих реканализацию глубоких вен нижних конечностей и формирование посттромботической болезни, их взаимосвязи с различными вариантами продленной антикоагулянтной и антитромботической терапии в течение года. На основании

проведенного анализа литературных данных автором доказано, что несмотря на появление в последние годы работ, касающихся содержания белков острой фазы воспаления, маркеров коагуляционного гемостаза и ЭД, а также оценке их ассоциативных взаимосвязей при венозных тромбозах, динамика их содержания и влияние на клиническое течение ТГВНК в остром и отдаленном периоде остается недостаточно изученным.

**Во второй главе** (материал и методы исследования) на 23 страницах соискателем была дана всесторонняя характеристика 255 больных, включенных в исследование, представлена детальная клиническая характеристика анализируемых групп. Подробно описан дизайн исследования, состоящий из четырех последовательных этапов, методы современной клинической, инструментальной и лабораторной диагностики, использованные в работе. Указаны схемы антитромботической терапии, применявшиеся в анализируемых группах больных, достаточно подробно представлены методы статистической обработки данных, примененные в исследовании. Дана комплексная характеристика 155 относительно здоровых лиц, составивших контрольную группу.

**Третья глава** на 90 страницах посвящена анализу риска развития, течению и клиническим исходам тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде с учетом содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции на фоне лечения. Детально изучены диапазоны клинико-лабораторных маркеров, ассоциированных с риском развития ТГВНК. Доказано, что для оценки течения ТГВНК в остром периоде на фоне лечения необходимо ориентироваться не только на клинические данные, но и на динамику основных клинико-лабораторных показателей крови. Нарастание содержания в сыворотке СРБ и D-димера может являться прогностически неблагоприятным признаком в отношении течения ТГВНК в остром периоде, связанного с прогрессированием венозного тромбоза и развитием ТЭЛА.

Установлено, что появление признаков ранней реканализации глубоких вен нижних конечностей на фоне лечения в остром периоде было ассоциировано со средним значением лейкоцитов и тромбоцитов крови, значением СОЭ, концентрацией D-димера, СРБ и гомоцистеина в сыворотке крови. Среднее содержание указанных биомаркеров в сыворотке крови у больных с сохраняющейся окклюзией венозного русла было статистически значимо выше, чем у больных с признаками начальной реканализацией глубоких вен, что может свидетельствовать о выраженном влиянии указанных клинико-лабораторных показателей крови, на процессы реканализации глубоких вен нижних конечностей в остром периоде.

**В четвертой главе** на 45 страницах соискатель подробно оценивает результаты лечения больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в отдаленном периоде в зависимости от содержания D-димера, СРБ и гомоцистеина. Доказано, что продленное



применение пероральных антикоагулянтов и сулодексида у больных с окклюзионным проксимальным тромбозом глубоких вен в течение года сопровождается лучшим прогрессом реканализации бедренного и подколенного сегментов по сравнению с терапией антагонистами витамина К.

Установлено, что повышенное содержание D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови в течение года на фоне продленной АТТ может быть ассоциировано с более медленным прогрессом реканализации подвздошного, бедренного и подколенного сегментов глубоких вен нижних конечностей, в то время как нормализация содержания изученных маркеров в течение года сопровождается лучшей реканализацией глубоких вен.

Выявлено, что снижение содержания D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови через 12 месяцев после перенесенного проксимального ТГВНК на фоне продленной АТТ является прогностически благоприятным признаком в отношении развития ПТБ.

Доказано, что повышенное содержание СРБ, D-димера и ГЦ в сыворотке крови в течение года у больных с перенесенным ТГВНК было связано с более тяжелыми клиническими проявлениями ПТБ.

Установлено, что продленная терапия современными антитромботическими препаратами (ПОАК и СД) в течение года у больных с перенесенным проксимальным тромбозом глубоких вен является альтернативой стандартной терапии АВК и ассоциирована с более благоприятным течением ТГВНК в отдаленном периоде, связанным с меньшей частотой развития ПТБ, включая тяжелые формы.

**В заключении** автор приводит подробное объективное сравнение полученных в ходе работы результатов с данными отечественной и мировой литературы и делает обоснованные выводы, полностью соответствующие поставленным задачам. Практические рекомендации информативны и применимы в клинической работе врачей, занимающихся лечением ТГВНК.

В целом, принципиальных замечаний при рецензировании работы Дудина Д.В. установлено не было. Основная позиция автора представляется понятной и обоснованной.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Структура автореферата соответствует правилам оформления, включает общую характеристику работы, основное содержание работы, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных по теме диссертации. В автореферате в полном объеме представлено обоснование основных положений и результатов исследования.

Замечаний по автореферату нет.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты и выводы исследования могут быть использованы в образовательных программах медицинских ВУЗов, в циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки, лекциях для клинических ординаторов, общих и сердечно-сосудистых хирургов. Практические рекомендации, разработанные на основе результатов исследования, с наибольшей эффективностью могут быть внедрены в сеть лечебно-профилактических учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «Хирургия» и «Сердечно-сосудистая хирургия».

Результаты проведенного исследования были внедрены в процесс подготовки клинических ординаторов и слушателей ДПО кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в практическую деятельность КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» и медицинского центра «Исида» (г. Барнаул).

#### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационного исследования опубликовано 30 работ, в том числе 6 статей в журналах из перечня рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Автором получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620384 от 12 марта 2019 года. Все основные положения диссертационной работы были представлены на межрегиональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях.

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Дудина Дениса Валерьевича на тему «Прогнозирование течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде с учетом лабораторных маркеров», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения и прогнозирования течения тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде на фоне различных вариантов антикоагулянтной и антитромботической терапии с учетом содержания и динамики клинико-маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Дудина Дениса Валерьевича на тему «Прогнозирование течения тромбоза глубоких вен



нижних конечностей в остром и отдаленном периоде с учетом лабораторных маркеров» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изм. и доп., изложенными в редакции от 11.09.2021г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Диссертация, автореферат и отзыв о научно-практической значимости диссертации Дудина Д.В. заслушаны и обсуждены на заседании кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № \_\_10\_\_ от « 20 » \_\_\_\_мая\_\_\_\_2022 года.

Институт усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65

Телефон: +7(495)464-585-54

e-mail: [ystoyko@mail.ru](mailto:ystoyko@mail.ru),

официальный сайт: <https://www.pirogov-center.ru>

Заведующий кафедрой хирургии с  
курсом хирургической эндокринологии  
ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова»  
Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ,  
д.м.н. (14.01.17 – Хирургия), профессор



Стойко Ю.М.

«\_20\_» \_\_\_\_мая\_\_\_\_2022 г.

Подпись д.м.н. профессора Ю.М. Стойко заверяю:

Ученый секретарь ректората

ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

д.м.н., профессор



Матвеев С.А.