

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента кафедры сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Бредихина Романа Александровича на диссертацию 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 избранной темы

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ассоциированная с ним ТЭЛА, особенно в эпоху COVID-19, имеют огромную медицинскую и социальную значимость. Лечение больных с ТГВ в бассейне нижней полой вены остается одним из важных и нерешенных вопросом современной медицины.

Актуальность этой проблеме придает высокая частота встречаемости: до 70-120 случаев на 100 000 населения в год с высокой опасностью развития венозных тромбозмболических осложнений (до 50% всех пациентов с ТГВ) и развитием посттромботической болезни (ПТБ) в отдаленном периоде до 40-60% наблюдений. ПТБ в 10-15% случаев имеет тяжелое течение с развитием тяжелых форм хронической венозной недостаточности (ХВН) вплоть до развития трофических язв, резистентных к консервативной терапии и инвалидизацией пациентов.

Течение ТГВ происходит по различным моделям: в одном случае достаточно благоприятное, с хорошим процессом реканализации венозного русла, в другом случае и не благоприятное, включающее в себя плохую реканализацию, прогрессирование и рецидив тромбоза, а в, что, в итоге, и определяет клинический исход заболевания.

На настоящий момент остаются недостаточно изученными взаимосвязи между течением ТГВ и клиническими исходами заболевания, включая процессы реканализации венозного русла, с учетом содержания клинико-лабораторных показателей крови.

Есть мнение, что применяемые схемы анти тромботической терапии могут оказывать влияние на процессы реканализации при ТГВ и, как следствие, в дальнейшем – на частоту встречаемости ПТБ. Логично предположить, что лабораторные маркеры состояния процессов воспаления, фибринолиза и эндотелиальной дисфункции могли бы играть некую прогностическую и контролирующую роль в лечении ТГВ, однако именно такая взаимосвязь между ними и исходами ТГВ до сих пор не изучена.

Как научный так и практический интерес вызывает изучение взаимосвязей между показателями указанных выше лабораторных маркеров и исходами ТГВ в отдаленном периоде.

Именно эти взаимосвязи и изучены в представленном на рецензию диссертационной работе, что делает ее без сомнения является актуальной и значимой как в практическом, так и в теоретическом смысле.

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

Достоверность результатов и сформулированных положений и выводов подтверждена тщательностью литературного анализа проблемы, грамотной постановкой цели и задач исследования, достаточным объемом выборки пациентов, наблюдение за которыми выполнено на современном методическом уровне и корректной статистической обработке полученных научных данных.

Автором проведено изучение современного состояния проблемы на основе анализа 193 источников научной литературы, включающих 52 отечественных и 141 иностранную публикацию в основном за последние пять лет.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели.

Дизайн и выбора пациентов включают 4 этапа и позволяют реализовать задачи исследования.

Количество пациенто достаточно и включало 4 этапа, на которых было изучено:

1 этап – у 62 больных было изучено развитие и течение ТГВНК в остром периоде с учетом характера поражения глубоких вен и содержания 13 клинико-лабораторных показателей крови.

2 этап – у 62 больных с ТГВНК в остром периоде были изучены взаимосвязи между признаками начальной реканализации венозного русла и содержанием 13 клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции на фоне лечения.

3 этап – у 227 больных, перенесших проксимальный ТГВНК, изучен прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей с учетом варианта продленной АТТ, а также динамики содержания D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови в течение года.

4 этап – у 179 больных, перенесших проксимальный ТГВНК, были изучены частота встречаемости, тяжесть клинических проявлений и ОШ развития ПТБ по шкале Villalta через 12 месяцев на фоне различных вариантов АТТ с учетом содержания маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и ЭД (ГЦ).

Избранные диссертантом клинические и лабораторные методы исследования современны, полностью соответствуют поставленным задачам выполнены в специализированных и лицензированных учреждениях.

Примененные автором методы статистического анализа соответствуют характеру распределения изучаемых признаков современные методы статистического анализа, выполненные с помощью пакета программ «Statistica 10.0» и MS Office 365.

Выводы грамотно сформулированы и адекватны цели и задачам исследования и вытекают из полученных автором материалов.

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.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 30 печатных работы, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 1 (одно) свидетельство №2019620384 от 12 марта 2019 года.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором результаты имеют высокую практическую и теоретическую значимость.

Автором обоснован новый подход к оценке течения острого ТГВ, который опирается на оценку содержания и динамики клинико-лабораторных показателей крови.

Такой подход дает дополнительные инструменты контроля и прогноза течения ТГВ.

Диссертантом убедительно доказано наличие взаимосвязей между снижением содержания D-димера и СРБ в сыворотке крови у больных с ТГВ в остром периоде тромбоза и благоприятным течением заболевания. С другой стороны показано, что высокий уровень или нарастание указанных маркеров на фоне лечения напротив может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак течения венозного тромбоза, проявляющийся отсутствием реканализации глубоких вен, прогрессированием тромбоза и развитием ТЭЛА.

С практической точки зрения эти данным можно использовать для коррекции и или смены антикоагулянтной терапии.

В работе предложен новый подход к оценке реканализации глубоких вен нижних конечностей в течение года, опирающийся на содержание наиболее значимых маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин). Установлено, что применение ПОАК и СД в течение года у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК сопровождается ранней и лучшей реканализацией в бедренном и подколенном сегменте, по сравнению с терапией АВК. Были выявлены взаимосвязи между реканализацией подвздошного, бедренного и подколенного сегментов венозного русла у больных с перенесенным ТГВНК и содержанием в сыворотке крови маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин) в отдаленном периоде на фоне лечения. Установлено, что продленное применение ПОАК и СД у больных с перенесенным проксимальным ТГВНК в течение года ассоциировано с меньшей частотой развития ПТБ, включая тяжелые формы, по сравнению со стандартной терапией АВК.

Научную новизну подтверждает полученный в ходе работы патент №2019620384 «Течение тромбоза глубоки вен в остром и отдаленном периоде в зависимости от содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции на фоне лечения»

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются следствием успешного решения задач и достижения цели исследования.

Результаты диссертационного исследования уже внедрены на уровне региона в клиническую практику КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», МЦ «Исида». Основные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс и используются при проведении лекций для студентов IV–VI курсов и слушателей ДПО, практических занятий для клинических ординаторов, обучающихся на кафедре факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация Д.В. Дудина построена по классическому принципу и состоит из введения, четырех глав, две из которых – результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, который включает 52 отечественных и 141 иностранную публикацию, и приложения с клинико-лабораторными показателями крови у больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде. Работа иллюстрирована 6 клиническими примерами, 17 рисунками и 113 таблицами, 43 из которых находятся в Приложении Б.

В разделе «**Введение**» автор в достаточной мере обосновал актуальность избранной темы, ее приоритетность и медико-социальную значимость.

Цель работы отражает основное направление предпринятого исследования. Задачи конкретны, последовательны и логически вытекают из поставленной цели.

«Положения, выносимые на защиту» полностью отражают выявленные автором новые факты и закономерности.

Обзор литературы содержит сведения по всем аспектам изучаемой проблемы, актуален в содержательном и информационном плане. Детально анализируя современное состояние вопроса в свете поставленной цели и задач исследования, автор создал убедительную предпосылку для собственного исследования.

Вторая глава содержит характеристики клинических групп, описание этапов и применяемых методов исследования. Избранный автором дизайн исследования позволяет полностью реализовать задачи и достичь поставленной цели. Используемые диссертантом методы исследования многочисленны, стандартизованы, современны и адекватны поставленным цели и задачам. Для обработки результатов исследования автором применены разнообразные методы статистического анализа. Использование для статистического анализа данных современных прикладных программ позволяет считать полученные выводы исследования достоверными и обоснованными.

В **третьей главе** изучено развитие и течение ТГВНК в остром периоде с учетом характера поражения глубоких вен и содержания 13 клинико-лабораторных показателей крови, включающих маркеры воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции на фоне лечения. Также в остром периоде были изучены взаимосвязи между признаками начальной реканализации венозного русла и содержанием 13 изученных клинико-лабораторных показателей крови.

В четвертой главе на примере 227 больных, перенесших проксимальный ТГВНК, был изучен прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей с учетом варианта продленной антикоагулянтной и антитромботической терапии, а также динамики содержания D-димера, СРБ и ГЦ в сыворотке крови в течение года. Далее на примере 179 больных были изучены частота встречаемости, тяжесть клинических проявлений и ОШ развития ПТБ по шкале Villalta через 12 месяцев на фоне различных вариантов АТТ с учетом содержания маркеров воспаления (СРБ), гемостаза (D-димер) и эндотелиальной дисфункции (ГЦ). В главах собственных исследований благодаря таблицам и рисункам логично, последовательно и систематизировано изложен весь цифровой материал.

В разделе «**Заключение**» подведен общий итог исследования, а также проведен анализ и сравнение полученных результатов с данными отечественных и иностранных исследователей. Завершают диссертацию выводы, которые соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Практические рекомендации базируются на полученных данных и могут быть использованы в клинической практике.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Работа Дудина Дениса Валерьевича не имеет принципиальных замечаний по оформлению и содержанию. По итогам рассмотрения диссертационной работы в рамках дискуссии возникли следующие вопросы к соискателю:

Вопрос №1: Как часто в Ваших наблюдениях встречался синдром Мея-Гернера как причина возникновения ТГВ и как наличие этого синдрома отражалась на изучаемых Вами лабораторных маркерах?

Вопрос №2: Учитывая наилучшие и сравнимые результаты лечения ТГВ в группах, где для терапии применялись либо ПОАК либо Сулодексид возможно ли их совместное применение для продленного лечения ТГВ, особенно в отделенном периоде (6-12 месяцев) когда доза ПОАК может быть уменьшена в 2 раза?

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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи повышения эффективности лечения больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в остром и отдаленном периоде, включая развитие посттромботической болезни, что имеет важное значение как для хирургии, так и для медицины в целом и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, изложенного в новой редакции постановления Правительства Российской Федерации от 11.09.2021 г. № 1539,

предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Дудин Денис Валерьевич достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. – хирургия.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Доцент кафедры сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования "Казанский государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук

«Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных»

Бредихин Роман Александрович _____

20.05.2022

Адрес для корреспонденции: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49;
тел.: 8 (843) 236 06 52;
адрес электронной почты: rector@kazangmu.ru;
сайт: <https://kazangmu.ru>



Подпись Р.А. Бредихин
Р.А. Бредихин заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. И.Г. Мустафин
« 20 » мая 2022.