

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, главного врача клиники № 2 ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства чрезвычайных ситуаций России Сокуренок Германа Юрьевича на диссертационную работу Лобастова Кирилла Викторовича «Индивидуальный подход к оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений», представленной к защите в диссертационный совет 21.1.044.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

### **Актуальность темы диссертации**

История развития хирургии тесно переплетена с проблемой лечения и профилактики послеоперационных осложнений, среди которых венозные тромбозы стойко занимают лидирующее место на протяжении многих десятилетий. Во второй половине XX века была разработана революционная концепция тромбопрофилактики путем введения мини-доз нефракционированного гепарина, которая способствовала снижению послеоперационной смертности от фатальной тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА). Позднее появились низкомолекулярные гепарины (НМГ), споры о большей эффективности и безопасности которых не утихают по сей день. Как бы то ни было, но удобный однократный режим их использования обеспечил широкое внедрение фармакологической профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) в хирургическую практику. Вскоре на смену НМГ пришли прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), но

сфера их официального использования ограничилась эндопротезированием крупных суставов, что, однако, не помешало активному изучению их эффективности и безопасности при других хирургических вмешательствах. В результате антикоагулянты наряду с механическими методами профилактики обеспечили надежную защиту большинства пациентов от послеоперационных ВТЭО. Между тем, заболеваемость ТГВ и ТЭЛА в популяции не демонстрируют тенденции к снижению, а около половины осложнений так или иначе связаны с предшествующим стационарным лечением и оперативным вмешательством. Это может быть обусловлено расширением возможностей по оказанию хирургической помощи, появлением новых оперативных методик и техник, расширением показаний к хирургическому вмешательству в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста, с запущенными формами заболеваний. Таким образом, дальнейшее развитие хирургической науки и практики приводит к появлению ранее неизвестных портретов пациентов с комбинацией множества факторов риска ВТЭО, у которых стандартные подходы к профилактике демонстрируют недостаточную эффективность, а также новых хирургических вмешательств, при которых рациональные превентивные протоколы окончательно не разработаны.

Безусловно, индивидуализированные подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний являются главной тенденцией развития современной медицины. Поэтому для индивидуального прогнозирования вероятности развития послеоперационного тромбоза было разработано большое количество разнообразных шкал, общим свойством которых является объединение разнообразных факторов риска, ассоциированных с состоянием пациента и характером лечебно-диагностических мероприятий. Среди всех инструментов наиболее изученной является шкала Каприни. В 2014 году она была переведена на русский язык и успешно валидирована автором диссертации и с тех пор успела хорошо себя зарекомендовать в



большинстве клинических ситуаций. В то же время по мере развития хирургических технологий появляются новые области и сферы, требующие уточнения по интерпретации баллов Каприни, а также разработки новых или модернизации старых превентивных программ. В частности, это касается пациентов с очень высоким риском развития ВТЭО, а также больных с варикозной болезнью, которым выполняются современные эндовазальные вмешательства.

Таким образом, дальнейшее совершенствование методов по оценке риска и профилактике послеоперационных ВТЭО является важной научно-практической проблемой хирургии в условиях быстрого развития технологий, на решение которой направлена рассматриваемая диссертационная работа.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Содержание диссертации и опубликованных работ Лобастова К.В. свидетельствует о том, что в них содержится решение актуальной научной проблемы по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки). Автором обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи диссертационного исследования, подробно изложены научная новизна и практическое значение работы, приведена информация о структуре и объеме диссертации, публикациях и апробации работы.

Диссертационная работа представляет собой компиляцию семи оригинальных исследований, объединенных общей целью разработки индивидуального подхода к оценке риска и профилактике послеоперационных ВТЭО с помощью шкалы Каприни. Автором был выполнен систематический обзор литературы для выявления пограничных баллов шкалы Каприни, ассоциированных со значительным увеличением риска развития ВТЭО; проведено электронное анкетирование практических

врачей с целью оценки их приверженности к применению шкалы Каприни, а также степени ее интегрированности в медицинскую документацию; выполнено поперечное исследование с целью валидации пациент-ориентированного опросника по шкале Каприни; проведено проспективное исследование с целью валидации шкалы Каприни при современных вмешательствах на поверхностных венах; выполнен ретроспективный анализ с псевдорандомизацией для оценки эффективности и безопасности применения ПОАК после термической облитерации поверхностных вен; проведено проспективное исследование для оценки предсказательной способности теста Тромбодинамика и возможности его интеграции в состав шкалы Каприни; выполнено рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности применения интермиттирующей пневматической компрессии (ИПК) в составе комплексной профилактики ВТЭО у пациентов с наличием  $\geq 11$  баллов Каприни.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала, обеспечивается системным анализом исследуемой проблемы, применением комплекса современных и адекватных поставленным задачам методов обследования пациентов, включая ультразвуковое ангиосканирование, КТ-ангиопульмонографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, тест Тромбодинамика, и использованием корректных методов статистического анализа данных.

Все научные положения, представленные в диссертационной работе, четко аргументированы, обоснованы, соответствуют цели и задачам работы. Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно обосновывают основные научные положения, выносимые автором на защиту, четко сформулированы и представляют несомненный научный и практический интерес.



## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В результате проведенного исследования автором получены новые важные данные, которые представляют научную ценность и имеют большое практическое значение. Доказано, что традиционная группа высокого риска ( $\geq 5$  баллов) является неоднородной, что частота развития ВТЭО продолжает увеличиваться по мере повышения балла Каприни и что пороговые значения, ассоциированные со значительным увеличением вероятности тромбоза, находятся в пределах 7-11 баллов и зависят от хирургической специальности, объема рутинной тромбопрофилактики, длительности наблюдения и типа учитываемых ВТЭО. Доказано, что отечественные специалисты хорошо осведомлены о наличии шкалы Каприни, демонстрируют высокую приверженность к ее использованию, но отмечают невысокую интегрированность инструмента в медицинскую документацию. Произведена адаптация и конкурентная валидация пациент-ориентированного опросника по шкале Каприни, продемонстрировавшая высокую согласованность между ним и оригинальной шкалой перед плановым оперативным вмешательством. Показана достоверная корреляция между баллами Каприни и риском развития послеоперационных ВТЭО при современных вмешательствах на поверхностных венах. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения ПОАК для первичной профилактики ВТЭО при хирургии поверхностных вен, а также предложены рациональные показания к назначению фармакологической профилактики. Оценены возможности теста Тромбодинамика по предсказанию послеоперационного венозного тромбоза у пациентов с колоректальным раком, доказано повышение предиктивной способности шкалы Каприни в случае интеграции в ее состав последнего. Продемонстрирована эффективность и безопасность применения ИПК в составе комплексной профилактики ВТЭО у пациентов с чрезвычайно высоким риском их развития. Разработаны новые подходы к интерпретации

шкалы Каприни и рациональному использованию методов первичной профилактики ВТЭО у общехирургических, включая онкохирургию, и флебологических пациентов.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Результаты диссертации имеют большое научно-практическое значение. Предложенный автором алгоритм оценки риска и профилактики ВТЭО у общехирургических пациентов на основании пересмотренных пограничных значений шкалы Каприни позволяет идентифицировать наиболее сложные группы больных с очень и чрезвычайно высоким риском развития осложнений. Автор предлагает для них оптимизированные режимы профилактики, включая использование методов активного ускорения кровотока (ИПК), индивидуальный подбор дозы НМГ, динамический ультразвуковой скрининг. Предложенный автором подход к интерпретации баллов Каприни у флебологических пациентов позволяет более рационально подходить к назначению фармакологической профилактики, которая не требуется в большинстве случаев.

Научная ценность работы заключается в систематическом анализе валидности шкалы Каприни среди различных медицинских специальностей, результаты которого констатируют наличие пробелов и возможностей для дальнейших исследований. Перспективным представляется вопрос оценки периоперационных изменений системы свертывания крови, в том числе с помощью современных интегральных тестов гемостаза, которые потенциально могут улучшить прогнозирование послеоперационных ВТЭО, а также использоваться для индивидуального подбора дозы антикоагулянтов. Не менее важной является идея переосмысления потребности в фармакологической профилактике при малых амбулаторных хирургических вмешательствах, когда баллы Каприни, ассоциирующиеся с повышением риска ВТЭО, могут существенным образом отличаться от привычной



общехирургической популяции. Таким образом, диссертационная работа создает обширную базу для будущих научных исследований по вопросу дальнейшей индивидуализации методов первичной профилактики послеоперационных тромбозов.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, рекомендуются к активному внедрению в клиническую практику на базе хирургических стационаров различного профиля, в первую очередь, оказывающих помощь больным с общехирургическими и онкологическими заболеваниями, а также в работу многочисленных лечебных учреждений, специализирующихся на оперативном лечении варикозной болезни нижних конечностей. Разработанные автором алгоритмы по индивидуальной оценке риска и профилактике ВТЭО просты в использовании, а содержащиеся в них подходы охватывают все доступные методы, поэтому должны найти применение в учреждениях с различным уровнем материально-технического обеспечения.

Материалы диссертации также рекомендуются для включения в программы хирургических дисциплин дипломного и последипломного образования, т.к. они отражают неспецифическую и универсальную проблему оценки риска и профилактики послеоперационных осложнений.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность**

Диссертационная работа Лобастова К.В. представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, отражающую крупное научное достижение в вопросе индивидуальной оценки риска и профилактики послеоперационных ВТЭО. Обоснованность и достоверность

положений, выводов и практических рекомендаций, полученных в диссертации, подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием актуальных лабораторных и инструментальных методов исследования, применением современных методов статистического анализа, соответствующих поставленным задачам. Актуальность и практическое значение полученных данных подтверждается их широким представлением на конференциях и конгрессах. Результаты работы многократно докладывались на отечественных и международных конференциях и были опубликованы в 22 научных статьях в рецензируемых журналах, включая 6 статей в иностранных высокорейтинговых изданиях.

Диссертация изложена на 435 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, семи глав оригинальных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Она иллюстрирована 46 таблицами и 22 рисунками, библиография содержит ссылки на 66 отечественных и 539 зарубежных источника.

### **Структура работы. Содержание диссертации. Основные результаты.**

Диссертация написана на русском языке в классическом стиле, читается легко, снабжена достаточным количеством иллюстративного материала и научных ссылок.

**Введение** оформлено в классическом стиле, содержит все необходимые подразделы, характеризующие теоретическую и практическую значимость работы. Цель и задачи сформулированы ясно и лаконично, научная новизна и основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и соответствуют поставленной цели и задачам.

**Глава 1** представляет собой классический описательный обзор литературы, насчитывает 85 страниц и содержит ссылки на 66 отечественных и 539 зарубежных источника. В разделе содержится актуальная информация



по эпидемиологии ВТЭО, современные представления о механизмах развития осложнений и лабораторных способах их прогнозирования. Отдельное место занимает история эволюции шкалы Каприни, как способа индивидуальной оценки риска ВТЭО. Обсуждаются возможности применения современных методов профилактики, включая эластичную компрессию, ИПК, электрическую стимуляцию мышц голени и введение профилактических доз антикоагулянтов. Особое внимание уделяется неэффективности стандартных превентивных подходов у больных с очень высоким баллом Каприни. Предлагаются возможности совершенствования профилактического протокола путем активной комбинации механических и фармакологических методов, а также путем индивидуального подбора дозы антикоагулянтов. Отдельно обсуждается вероятность развития ВТЭО и необходимость фармакопрофилактики при выполнении современных вмешательств на поверхностных венах. Таким образом, обзор литературы подтверждает значимость сформулированных задач, подчеркивает достоверность полученных результатов и сделанных выводов.

**Глава 2** содержит общую характеристику использованных научных подходов, включая информацию о 2722 пациентах, собранную в рамках регистрового, ретроспективного, проспективного и рандомизированного исследований, а также результаты анкетирования 260 врачей. При этом автор не приводит подробные характеристики включенных пациентов, оставляя этот вопрос для последующих разделов. Описание использованных методов носит ясный и понятный характер, а также снабжается ссылками на современные литературные источники. Из оригинальных методов диагностики используется тест Тромбодинамика и ОФЭКТ/КТ.

**Главы от 3 до 9** представляют собой описание собственных исследований с представлением соответствующих результатов и выводов. Они построены по классической схеме оригинальной публикации и включают самостоятельное введение, цель, подробное описание материала и

методов исследования, методов статистической обработки, включая расчет объема выборки, результаты, обсуждение и выводы. Таким образом, каждая глава оригинальных исследований содержит решение конкретной задачи.

**Глава 3** содержит результаты систематического обзора литературы, направленного на выявление индивидуальных пороговых значений баллов Каприни, ассоциированных с повышенным риском ВТЭО у пациентов различного профиля. При анализе 4562 литературных ссылок автор отбирает 68 статей с положительной корреляцией между баллами Каприни и риском развития ВТЭО. При этом обнаруживается, что риск развития осложнений существенным образом повышается в диапазоне 7-11 баллов, который зависит от медицинского профиля, характера проводимой профилактики, учета симптоматических и бессимптомных форм тромбоза и прочих факторов. Таким образом, автор подтверждает существование группы чрезвычайно высокого риска и задает основу для новой стратификации общехирургических пациентов.

**Глава 4** представляет собой анализ результатов анкетирования российских врачей, которые продемонстрировали высокую осведомленность и приверженность к использованию шкалы Каприни в клинической практике.

**Глава 5** содержит результаты конкурентной валидации пациент-ориентированного опросника по сравнению с оригинальной шкалой Каприни у пациентов планового хирургического стационара. Автор демонстрирует высокую согласованность между двумя вариантами шкалы, анализируя при этом типовые ошибки и сложности, возникающие в процессе сбора данных. Автор признает, что опросник на сегодняшний день не может служить полноценной альтернативой оригинальной шкале и в большей степени призван вовлечь пациента в процесс оценки риска и профилактики ВТЭО. Таким образом, результаты работы открывают большие перспективы для будущих исследований.



**Глава 6** отражает результаты крупного регистрового исследования CAPSIVS по валидации шкалы Каприни при венозной хирургии. Глава является одной из самых объемных и содержит в себе два концептуальных анализа. Во-первых, это результаты изучения корреляции между баллами Каприни и частотой регистрации послеоперационных тромбозов, как во всей выборке, так и отдельно у пациентов без фармакологической профилактики. Во-вторых, это изучение возможных причин недостаточной эффективности фармакопрофилактики. По результатам анализа автор делает вывод о низкой частоте развития симптоматических ВТЭО даже при отказе от введения антикоагулянтов, предлагает стратификацию пациентов по группам риска, а также рассматривает опциональное использование фармакопрофилактики в группах умеренного и высокого риска, в особенности при наличии тромботического анамнеза. Также на основании негативной корреляции фармакологической профилактики с риском развития ВТЭО, автор делает вывод о недостаточной ее продолжительности и возможно низкой комплаентности при использовании НМГ, предлагая увеличивать срок применения антикоагулянтов до 7-30 дней и более. По результатам анализа предлагается оригинальный алгоритм интерпретации шкалы Каприни и использования фармакологической профилактики у флебологических пациентов.

**Глава 7** содержит результаты ретроспективного сравнительного анализа с псевдорандомизацией эффективности и безопасности применения ривароксабана и НМГ после радиочастотной облитерации поверхностных вен, дополненного метааналитическим компонентом. Результаты исследования доказывают высокую эффективность и безопасность применения ривароксабана 10 мг для периоперационной профилактики ВТЭО при хирургии вен.

**Глава 8** посвящена изучению влияния результатов теста Тромбодинамика на предсказательную способность шкалы Каприни. Тест

продемонстрировал высокую чувствительность к гиперкоагуляции, а учет его результатов при пересчете баллов Каприни позволил достоверно снизить число не предсказанных тромбозов. На основании полученных результатов был разработан алгоритм стратификации пациентов по оптимизированной шкале Каприни.

**Глава 9** является самой объемной среди всех глав оригинальных исследований и объединяет в себе подробный протокол рандомизированного клинического исследования, а также его результаты, доказывающие высокую эффективность применения ИПК в дополнение к стандартной эластичной компрессии и введению 40 мг эноксапарина у пациентов с  $\geq 11$  баллами Каприни. С методологической точки зрения исследования выполнено с соблюдением всех стандартов GCP, включая предварительную регистрацию протокола на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), расчет объема выборки, представление результатов в соответствии с требованиями CONSORT.

**Заключение** содержит не только краткое изложение проведенных исследований с полученными результатами, но и дальнейшее обсуждение, в том числе на основании объединения данных отдельных этапов работы. В финале автор предлагает три схемы улучшения шкалы Каприни: для общехирургических пациентов, включая онкохирургию, для флебологических больных, а также алгоритм пересчета баллов на основании результатов теста Тромбодинамика у лиц с колоректальным раком.

**Выводы** соответствуют поставленным задачам по количеству и сути, строго отражают результаты проведенных исследований, точно и однозначно сформулированы.

**Практические рекомендации** сформулированы ясно и соответствуют результатам работы.

**Список литературы** оформлен в соответствии с требованиями и содержит большое количество релевантных источников с глубиной научного поиска, равной 75 годам (с 1948 по 2023 год).



**Приложение** содержит 11 дополнительных таблиц, преимущественно для Глав 3 (систематический обзор) и 9 (рандомизированное клиническое исследование). Они содержат характеристики включенных в анализ исследований, вопросы электронного анкетирования врачей и телефонного пороса пациентов, а также итоги дополнительных расчетов. Приведенные материалы подчеркивают высокую воспроизводимость работы и достоверность полученных результатов.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к выполненной диссертационной работе нет. Единичные опечатки и стилистические неточности, имеющиеся в тексте, не влияют на общую положительную оценку работы.

В рамках дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Какие меры организационного и административного характера необходимо, по Вашему мнению, предпринять для увеличения приверженности врачей различных специальностей к использованию шкалы Каприни?
2. Какие рекомендации Вы можете предложить по оценке риска развития ВТЭО в группе пациентов со значительно избыточной массой тела и, в частности, в бариатрической хирургии?
3. Исходя из результатов данных лабораторных тестов, в частности теста Тромбодинамика, не считаете ли Вы целесообразным у ряда больных увеличить кратность введения НМГ для профилактики ВТЭО до двух раз в день?
4. Следует ли подбирать индивидуальную дозу НМГ по результатам теста Тромбодинамика или анти-Ха-активности, либо необходимо использовать данные обоих тестов?

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

Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения, идеи и выводы диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Лобастова Кирилла Викторовича «Индивидуальный подход к оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), представляет собой законченную научно-квалификационную работу, является актуальной по своей научной новизне и практической значимости. Исследование основано на достаточном количестве клинического материала и соответствует заявленной специальности. Диссертационная работа имеет важное теоретическое и практическое значение для решения актуальной проблемы хирургии – индивидуальной оценки риска и профилактики послеоперационных венозных тромбозмболических осложнений. Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в развитии перспективного направления в хирургии. Критических замечаний к работе нет.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Лобастова Кирилла Викторовича полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании



утратившим силу постановления Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020 г. № 751»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Автор диссертационной работы Лобастов Кирилл Викторович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:**

Сокуренок Герман Юрьевич

Доктор медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Главный врач клиники №2 ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

Даю согласие на обработку моих персональных данных.




---

18 сентября 2023 г

Подпись доктора медицинских наук, главного врача клиники № 2 ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России Сокуренок Г.Ю. «ЗАВЕРЯЮ»

*Сокуренок Герман Юрьевич*  
*главный врач ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова*  
*МЧС России*  
*Санкт-Петербург, Лебедева 4/2*  
*19.09.23*



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России.

Адрес организации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2.

Телефон: +7 (812) 339-39-39; Электронная почта: [medicine@nrcerm.ru](mailto:medicine@nrcerm.ru); Электронный адрес: <https://nrcerm.ru/>.