

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Варданяна Аршака Вардановича на диссертационную работу Лобастова Кирилла Викторовича «Индивидуальный подход к оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических 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

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются важной медико-социальной проблемой с учетом высокой заболеваемости (1-2 случая на 1000 населения в год), высокой летальности (третье место в структуре смертности от сердечно-сосудистых осложнений) и высокой частоты развития отдаленных инвалидизирующих состояний, включая посттромботическую болезнь (поражает до 20-50% пациентов через 10-15 лет после перенесенного тромбоза глубоких вен) и хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (частота развития после перенесенной легочной эмболии составляет 1-2% и может достигать 9% в отдельных случаях). Важно, что в структуре внутрибольничных и послеоперационных осложнений ВТЭО стабильно занимают лидирующие места, особенно в экономически развитых странах. Несмотря на разработку и активное внедрение программ по своевременному выявлению, лечению и профилактике ВТЭО частота их развития наряду с летальностью не демонстрирует тенденции к снижению в последние десятилетия. Это может быть связано с увеличением общей

продолжительности жизни пациентов, накоплением критического числа генетических аномалий, а также активным развитием хирургической помощи, которая позволяет спасать жизни в ситуациях, которые ранее казались безнадежными. Таким образом, проблема оценки риска и профилактики послеоперационного венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии сохраняет свою актуальность с точки зрения медицинской науки и практического здравоохранения.

Хорошо известно, что венозный тромбоз является многофакторным заболеванием, в развитии которого хирургическое вмешательство играет важную, но не единственную роль. Не меньшее значение имеют индивидуальные предрасполагающие факторы, которые в дополнении к оперативному лечению могут многократно увеличивать вероятность возникновения осложнений. Поэтому для индивидуальной оценки риска развития послеоперационных ВТЭО широкое распространение получили интегральные балльные системы, среди которых шкала Каприни является наиболее изученной. Она учитывает множество факторов риска, связанных как с особенностями здоровья пациента, так и с проводимыми лечебно-диагностическими манипуляциями, позволяя на их основании оценить интегральную вероятность развития послеоперационного тромбоза. Несмотря на давнюю историю и широкую валидацию шкалы Каприни, до сих пор сохраняются открытые вопросы по ее применению при различных хирургических вмешательствах. В частности, недостаточно изучена частота регистрации ВТЭО у пациентов из группы высокого риска (5 баллов и более), не выявлены пограничные значения, ассоциированные с дальнейшим увеличением частоты регистрации венозного тромбоза, не разработаны эффективные превентивные программы для пациентов с критически высоким баллом, когда стандартная профилактика оказывается неэффективной. С другой стороны, сохраняются обширные разделы амбулаторной хирургической практики, в которых шкала Каприни не была должным образом валидирована, а рациональные подходы к тромбопрофилактике до сих пор не разработаны.

Таким образом, диссертационная работа Лобастова К.В. направлена на решение важной медико-социальной проблемы, отражающей качество оказания хирургической помощи населению, и сфокусирована на неразрешенных проблемах индивидуальной оценки риска послеоперационных ВТЭО с помощью шкалы Каприни, а также на разработке эффективных и рациональных подходов к их профилактике.

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

Диссертационная работа Лобастова К.В. полностью отвечает требованиям и критериям заявленной специальности 3.9.1. Хирургия (медицинские науки). Положения, выносимые автором на защиту, исходят из данных, полученных в ходе диссертационной работы. Результаты достигнуты в рамках хорошо спланированных клинических исследований с применением современных методов лабораторного и инструментального контроля, с включением необходимого числа пациентов на основании предварительного расчета объема выборки, с применением современных методов статистического анализа. Итогом работы являются выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам и достигнутые цели. Практические рекомендации обоснованы полученными материалами, их достоверность не вызывает сомнений и отражает суть проведенного научного исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций основана на тщательном планировании клинических исследований, в том числе путем предварительной регистрации протоколов в открытых регистрах, включении необходимого числа пациентов на основании предварительного расчета объема выборки, применении актуальных методов лабораторного и инструментального контроля, использовании современных методов статистического анализа. В работе были проанализированы результаты индивидуальной оценки риска и профилактики ВТЭО у 2722 пациентов различного хирургического профиля,

материалы электронного анкетирования 260 врачей по вопросам использования шкалы Каприни в реальной клинической практике, а также изучено 4562 ссылки на литературные источники и 202 полнотекстовые публикации в рамках систематического обзора для выявления пограничных баллов шкалы Каприни, ассоциированных со значительным увеличением риска ВТЭО. Указанного материала достаточно для формулирования достоверных положений, выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем. Автором была систематически изучена частота развития ВТЭО в зависимости от баллов Каприни среди хирургических пациентов различного профиля, выявлены пограничные значения, ассоциированные со значительным повышением вероятности развития осложнений, на основании чего предложен обновленный алгоритм стратификации пациентов общехирургического, а также онкологического профиля. Было показано, что риск развития ВТЭО продолжает увеличиваться внутри стандартной группы высокого риска (5 баллов и более), а у пациентов с наличием 9-10 и 11 и более баллов Каприни стандартная профилактика оказывается недостаточно эффективной. Были изучены изменения системы гемостаза в периоперационном периоде с помощью теста Тромбодинамика и показаны ее высокие предсказательные способности в отношении послеоперационного тромбоза. При этом интеграция результатов теста в состав шкалы Каприни позволила улучшить общую предсказательную способность модели и уменьшить число непредсказанных венозных тромбозов. В группе пациентов с чрезвычайно высоким риском ВТЭО (11 и более баллов) была показана высокая эффективность и безопасность применения интермиттирующей пневматической компрессии в дополнение к эластичной компрессии и введению стандартных профилактических доз антикоагулянтов. Также автором была изучена встречаемость венозных тромбозов после современных малоинвазивных вмешательств на поверхностных венах, продемонстрирована достоверная корреляция частоты их развития с баллами Каприни, а также предложена система стратификации флебологических пациентов

на группы риска. В рамках предотвращения ВТЭО после хирургического лечения варикозной болезни была изучена эффективность и безопасность применения пероральных и парентеральных антикоагулянтов, на основании чего предложен рациональный подход к назначению фармакопрофилактики с учетом баллов Каприни. Дополнительно была изучена приверженность отечественных врачей к применению шкалы Каприни в реальной клинической практике, подчеркивающая важность и простоту периоперационной оценки риска ВТЭО, а также доказана валидность пациент-ориентированного опросника, основанного на классической версии шкалы 2005 года, при плановых хирургических операциях.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационной работы Лобастова К.В. имеют несомненное прикладное значение. На основании глубокого систематического анализа данных мировой литературы и обширного клинического материала автором были представлены обновленные алгоритмы по оценке риска развития и рациональной профилактике послеоперационных ВТЭО у пациентов общехирургического, онкологического и флебологического профиля. Для общехирургических больных было предложено дополнительное разделение группы высокого риска на группы очень высокого (9-10 баллов) и чрезвычайно высокого (11 баллов и более) риска, для которых требуется индивидуальный подход к профилактике, включая активное применение интермиттирующей пневматической компрессии в дополнение к стандартным методам, использование индивидуально подобранных доз антикоагулянтов, активный инструментальный скрининг перед выпиской из стационара с целью выявления бессимптомных тромбозов. Для пациентов флебологического профиля была предложена индивидуальная система стратификации, включающая выделение группы низкого (0-6 баллов), умеренного (7-10 баллов) и высокого (11 и более баллов) риска, для которых рекомендуется рациональное использование фармакологических и/или механических средств профилактики ВТЭО. Предложенные автором алгоритмы просты в применении и могут быть широко внедрены в амбулаторные и стационарные отделения

хирургического профиля вне зависимости от формы собственности и подчинения.

Нельзя не отметить высокую значимость диссертационной работы для науки. Она содержит указания на неразрешенные вопросы первичной профилактики ВТЭО и может служить основой для проведения дальнейших исследований в данном направлении. В ней указываются хирургические специальности, при которых шкала Каприни не была должным образом валидирована, упоминается индивидуальный подбор доз антикоагулянтов на основании оценки системы гемостаза у пациентов с чрезвычайно высоким риском ВТЭО, ставится вопрос о необходимости учета и профилактики тромбоза поверхностных вен, как возможного источника послеоперационной легочной эмболии, обсуждается необходимость проспективной валидации пациент-ориентированного опросника по шкале Каприни. Все обозначенные вопросы имеют большой потенциал для изучения в дальнейших исследованиях.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования рекомендуются к активному внедрению в амбулаторных и стационарных отделениях хирургического профиля медицинских учреждений различной формы собственности и подчинения. Рекомендуется использовать разработанные алгоритмы для оценки риска послеоперационных ВТЭО на основании шкалы Каприни 2005 года с учетом пересмотренных пограничных значений. Рекомендуется широкое внедрение методов активного ускорения кровотока в дополнение к стандартной тромбопрофилактике у пациентов с очень высоким и чрезвычайно высоким риском. Рекомендуется рациональное применение фармакологической профилактики, включая парентеральные и пероральные антикоагулянты, на основании оцененного риска ВТЭО по шкале Каприни. Рекомендуется дополнительное использование теста Тромбодинамика для повышения предсказательной способности шкалы Каприни у пациентов онкологического профиля, пациент-ориентированного опросника при плановых оперативных вмешательствах, а также активная

интеграция шкалы Каприни в электронную медицинскую документацию.

Для учреждений высшего и последипломного непрерывного медицинского образования рекомендуется включение материалов диссертации в образовательные программы по хирургическим дисциплинам, в программы подготовки ординаторов, аспирантов, а также в программы повышения квалификации дипломированных специалистов. С учетом распространенности и опасности послеоперационных ВТЭО, а также универсальности методов их прогнозирования и профилактики материалы работы могут быть полезны специалистам любого хирургического профиля.

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

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

Диссертация выполнена на высоком научно-методологическом уровне с учетом всех современных требований к проведению и оформлению результатов медико-биологических исследований (CONSORT, STROBE, PRISMA). Цель научной работы изложена ясно, соответствует актуальности и изученности вопроса. Задачи исследования полноценно раскрывают теоретический замысел автора и следуют цели. Набранный теоретический и клинический материал по своему количеству и качеству строго соответствует поставленным задачам и методологии, достаточен для подтверждения сформулированных гипотез. Методология исследования отличается высокой прозрачностью и воспроизводимостью. Результаты получены с использованием актуальных методов лабораторной и инструментальной оценки, сопоставимы с мировыми данными, обработаны с применением современных методов статистического анализа. В когортных исследованиях использованы методы псевдорандомизации (анализ по предрасположенности), в сравнительных

исследованиях использован метод рандомизации, во всех исследованиях, где это применимо, использован ослепленный метод оценки конечной точки для снижения риска систематической ошибки. На основании полученных результатов сформулированы положения, выводы и практические рекомендации, которые соответствуют задачам исследования, построены на основании изучения достаточного объема теоретического и клинического материала, набранного из репрезентативных выборок. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются значимыми для использования в повседневной клинической практике. Следует отметить высокий уровень и целостность работы. Содержание работы полностью отражает полученные результаты, в соответствии с поставленными целями и задачами.

Основные положения работы докладывались на 20 отечественных и международных конференциях, включая авторитетные площадки Американского венозного форума, Американского венозно-лимфатического сообщества, Американского общества гематологии, Европейского венозного форума, Международного союза ангиологов, Международного союза флебологов, регулярные конференции Ассоциации флебологов России и Санкт-Петербургского венозного форума.

По теме диссертации опубликовано 22 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, включая 6 статей в высокорейтинговых иностранных журналах, таких, как *Annals of Surgery* (импакт-фактор – 13), что подчеркивает уровень и международное признание результатов работы.

Замечания к работе

В тексте диссертации имеются опечатки, не оказывающие влияния на ее общее качество и научно-практическое значение. Принципиальных замечаний к работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертационного исследования. Текст оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Заключение

Диссертационная работа Лобастова Кирилла Викторовича «Индивидуальный подход к оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбозных 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 тромбозных осложнений. Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное 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:

Варданян Аршак Варданович

Доктор медицинских наук по специальностям 14.00.27 – хирургия и 14.00.29 – гематология и переливание крови

Доцент, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных.



« 5 » сентября 2023 г

Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Варданяна А.В. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., профессор



 Т.А. Чеботарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, РМАНПО

Телефон: +251-21-04, 252-00-65; Электронная почта: rmapo@rmapo.ru; Электронный адрес: <https://rmapo.ru/>