

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, доцента Попеля Геннадия Адольфовича по диссертационной работе Скобелевой Натальи Яновны «Клиническое обоснование эффективности компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных», представленной в Совет по защите диссертаций Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Представленная к защите диссертационная работа Скобелевой Натальи Яновны «Клиническое обоснование эффективности компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных» полностью соответствует паспорту специальности 14.01.17 – хирургия, отрасли медицинские науки, поскольку направлена на разработку новых методов медицинской профилактики и малоинвазивного лечения варикозной болезни и ее осложнений в гестационный период, в том числе в условиях коронавирусной инфекции.

Актуальность темы диссертации

Работа выполнена на тему, актуальность которой не вызывает сомнений. Диссертация посвящена одной из важных проблем современной хирургии – улучшению методов медицинской профилактики и комплексного лечения варикозной болезни и ее тромботических осложнений у беременных, в том числе на фоне коронавирусной инфекции.

Варикозная болезнь нижних конечностей считается наиболее распространенной сосудистой патологией и встречается у 15-17% населения, при этом женщины страдают венозным недугом в 4 раза чаще мужчин. Как свидетельствуют данные отечественных и зарубежных авторов, ежегодный прирост новых случаев варикозной болезни в женской популяции развитых стран достигает 2,6%. По мнению большинства специалистов, беременность является одной из основных причин развития варикозного синдрома у женщин, который в свою очередь приводит к хронической венозной недостаточности и отеку нижних конечностей. Клинически значимые симптомы и признаки варикозной болезни наблюдаются у 40% беременных, причем более чем в половине случаев заболевание возникает в период гестации. На этом основании всех беременных с варикозной болезнью условно подразделяют на две группы: 1) пациентки с заболеванием, существовавшим

до беременности; 2) пациентки с варикозным расширением подкожных вен, возникшим и прогрессирующим в гестационный период.

С каждой последующей беременностью вероятность развития либо степень тяжести варикозной болезни увеличиваются. Существуют доказательства более высокой распространенности варикозной болезни у рожавших женщин по сравнению с нерожавшими, при этом риск возникновения варикозного синдрома прямо коррелирует с количеством беременностей и родов. Это связано со структурно-функциональной перестройкой бассейна нижней полой вены в течение беременности, компрессией магистральных вен и коллатералей беременной маткой, воздействием гормонов плаценты, повреждением сосудистой стенки.

У беременных с варикозной болезнью наблюдается утяжеление «венозных» симптомов – в первую очередь, отека нижних конечностей, ночных судорог, онемения, покалывания, зуда и пульсации, а также возрастает риск возникновения поверхностного тромбофлебита, тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии. Кроме того, варикозная болезнь в период гестации часто сопряжена с угрозой прерывания беременности, эклампсией, плацентарными нарушениями, преждевременными родами, незапланированными оперативными пособиями и негативно сказывается на качестве жизни пациенток. Все это ставит разработку эффективной системы медицинской профилактики и лечения варикозной болезни у женщин в ряд важных медико-социальных приоритетов.

Как правило, лечение симптоматических форм варикозной болезни во время беременности заключается в элевации нижних конечностей, использовании компрессионных изделий и венотонизирующей терапии. Несмотря на эффективность эластической компрессии, пациентки могут испытывать сложности при ежедневном использовании медицинского трикотажа (особенно на поздних сроках гестации и в условиях жаркого климата), что в ~40% наблюдений снижает приверженность к режиму лечения по сравнению с фармакотерапией. Флеботропные препараты оказывают системное действие на различные звенья патогенеза хронических заболеваний вен, приводя к улучшению качества жизни пациентов и замедлению прогрессирования заболевания. Вместе с тем, сочетанное применение компрессионной и флеботропной терапии у беременных с варикозной болезнью не имеет надежной валидации в рамках сравнительных клинических исследований.

Начиная с 2020 года, по мере накопления научных и клинических данных, пандемия COVID-19 привела к существенным изменениям в принципах ведения беременности у SARS-CoV-2-инфицированных женщин. У взрослых пациентов с COVID-19 был отмечен рост количества

тромботических и других сердечно-сосудистых осложнений, включая острое повреждение миокарда, кардиогенный шок и аритмии. В то же время, по-прежнему остается малоизученным влияние инфекции SARS-CoV-2 на течение варикозной болезни во время беременности.

Таким образом, многие вопросы этиологии, диагностики, лечебной тактики и профилактической стратегии при варикозной болезни и ее осложнениях в гестационный период остаются недостаточно изученными. Актуальным является обоснование действенных профилактических мер по предотвращению прогрессирования варикозной болезни у беременных и выработка единой лечебной тактики на разных этапах течения заболевания.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Все научные положения, выносимые на защиту, и результаты, полученные в диссертации, обладают высокой степенью новизны:

- определены особенности клинико-анамнестического статуса, течения беременности и родов у женщин с варикозной болезнью, в том числе на фоне инфекции COVID-19, выявлены значимые предикторы возникновения или прогрессирования заболевания в гестационный период;
- установлены основные закономерности и параметры флебогемодинамики в системе подкожных вен нижних конечностей у беременных с варикозной болезнью, позволяющие объективно оценить естественное течение заболевания и эффективность лечебных мероприятий;
- подтверждены клинические преимущества комбинированной флеботропной и компрессионной терапии варикозной болезни во втором и третьем триместрах беременности в части купирования венозного отека и профилактики тромботических осложнений;
- предложен и апробирован метод малоинвазивного хирургического лечения гестационного варикотромбофлебита, который позволяет быстро купировать локальный воспалительный процесс и предотвратить распространение тромботического процесса в бассейне большой подкожной вены;
- выявлено влияние инфекции COVID-19 на параметры коагуляции и воспаления, связанные с достоверным повышением концентраций D-димера, С-реактивного белка, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови беременных.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Заключительные выводы и рекомендации основаны на проведенных исследованиях и логически вытекают из их результатов. Все научные

положения работы аргументированы и обоснованы. Объективность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения, поскольку базируется на достаточном клиническом материале, включающем ретроспективный и проспективный анализ 600 медицинских карт беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях или поступивших в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» для срочных родов, и оценке результатов их лечения с использованием информативных методов (лабораторного, инструментального, антропометрического, анкетирования, статистического).

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость полученных результатов

Научная значимость диссертации Скобелевой Натальи Яновны «Клиническое обоснование эффективности компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных» подтверждается соответствием проведенного исследования приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 годы, отраженным в подпункте «диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи», пункта 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства» (Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г.), которое выполнено в рамках инициативной НИОК(Т)Р «Совершенствование оказания акушерско-гинекологической помощи с позиций доказательной медицины» (номер госрегистрации 20180757 от 25.05.2018, срок выполнения 2018–2022 гг.) и ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задания 2.13 «Разработать клиничко-лабораторные критерии стратификации риска тромбоза у пациентов с COVID-19» (номер госрегистрации 20220365 от 28.03.2022, срок выполнения 2022–2024 гг.). В результате автором диссертационного исследования получены новые оригинальные данные, указывающие на взаимосвязь возраста беременных и наследственности с возникновением С1–С3 клинических классов варикозной болезни, а также выявлена прямая сильная корреляция количества беременностей и родов с наличием С2 клинического класса варикозной болезни. В результате проспективного поперечного обсервационного исследования на примере крупного областного учреждения здравоохранения Республики Беларусь определена частота встречаемости хронических заболеваний вен в популяции беременных женщин. На основании оценки параметров флебогемодинамики нижних конечностей, измерении окружностей голени, регистрации объективных и субъективных

проявлений венозной патологии подтверждены преимущества компрессионной монотерапии в устранении симптомов варикозной болезни, уменьшении диаметра подкожных вен, купировании патологического рефлюкса, улучшении качества жизни беременных. Рандомизированное сравнительное исследование позволило обосновать целесообразность сочетанного использования градуированной компрессии и веноактивного препарата для более эффективного купирования венозного отека нижних конечностей. Подтверждено влияние инфекции COVID-19 на повышение уровней перинатальных параметров коагуляции и воспаления, что в 20% случаев связано с риском возникновения гестационного варикотромбофлебита. Не обнаружено достоверного влияния коронавирусной инфекции у беременных с варикозной болезнью на утяжеление веноспецифических симптомов и класса варикозной болезни, увеличение распространенности патологического венозного рефлюкса, исходы беременности и родов.

Практическая значимость диссертационного исследования заключена в разработке и внедрении в клиническую практику метода медицинской профилактики осложнений варикозной болезни нижних конечностей с наличием венозной недостаточности в бассейне большой и/или малой подкожной вен у беременных женщин при помощи комплекса нефармакологических мер, компрессионной и лекарственной вентонизирующей терапии. На основании результатов исследования разработана и утверждена Министерством Здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных» № 036–0522 от 23.12.2022 г., а метод внедрен в 11 учреждениях здравоохранения и в 2 учреждениях образования Республики Беларусь. В результате проведенного исследования разработан и апробирован метод пункционной тромбэктомии и антикоагуляции низкомолекулярным гепарином у беременных с COVID-19-ассоциированным варикотромбофлебитом, который, с одной стороны, позволяет быстро купировать локальный воспалительный процесс и улучшить качество жизни пациенток, а с другой – предупредить рецидив и прогрессию тромботического процесса в глубокие вены.

Экономическая значимость работы связана со снижением частоты тромботических и акушерских осложнений варикозной болезни, что позволяет снизить затраты, связанные с необходимостью экстренной госпитализации, дополнительных инструментальных и лабораторных исследований, выполнением хирургических операций, назначением дорогостоящих антикоагулянтов и иных препаратов.

Социальная значимость результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку безопасная и эффективная комплексная терапия варикозной болезни в гестационный период позволит сократить посещаемость беременными учреждений здравоохранения (что особенно важно в период пика респираторных вирусных инфекций), улучшить качество их жизни и снизить количество экстрагенитальных осложнений в акушерской практике.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основное содержание, все положения и выводы диссертации, выносимые на защиту, в достаточной степени отражены в 30 печатных работах: 8 статьях в научных журналах, соответствующих пункту 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», общим объемом 7 авторских листов, 21 тезисах докладов, материалах конференций и съездов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных» № 036–0522 от 23.12.2022 г.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация и автореферат оформлены правильно и в соответствии с основными требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям (отражены в пп. 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий»).

Замечания

В работе встречаются немногочисленные стилистические и орфографические ошибки, которые не носят принципиального характера, не влияют на основные выводы и положения работы и не снижают достоинства представленного диссертационного исследования.

Вместе с тем, по существу результатов работы имеется несколько вопросов:

1. Встречались ли случаи летальной и не летальной тромбоэмболии легочной артерии в изучаемых когортах беременных, а также эмболоопасные тромбозы глубоких вен нижних конечностей?
2. Применялось ли специальное (например, противовирусное) лечение в группе пациенток с варикозной болезнью и инфекцией COVID-19?
3. Изменялся ли класс компрессии медицинского трикотажа при возникновении поверхностного тромбофлебита?

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Высокий научный и методический уровень проведенных исследований, значимость полученных результатов, способность соискателя к их анализу и обсуждению новых данных, а также характер профессиональной деятельности диссертанта, позволяют считать, что автор диссертации в полной мере соответствует научной квалификации и требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Скобелевой Натальи Яновны «Клиническое обоснование эффективности компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных», является законченным, самостоятельно выполненным под научным руководством высококвалифицированного специалиста в области хирургии, исследованием, в котором содержатся новые научно-обоснованные результаты, совокупность которых имеет значение для решения важной прикладной задачи в хирургии – улучшения результатов комплексной терапии варикозной болезни и ее осложнений у беременных за счет разработки и внедрения новых методов малоинвазивного лечения и медицинской профилактики, в том числе при наличии инфекции COVID-19.

По своей цели, содержанию и выдвинутым научным положениям диссертация соответствует специальности 14.01.17 – хирургия. Новизна полученных результатов, их научная и практическая значимость соответствуют всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Считаю возможным присвоить автору диссертации ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия за:

1. Установление распространенности хронических заболеваний вен в гестационный период у 72,6% беременных с выявлением в 42% случаев класса С1 варикозной болезни и у 20% и 10,6% женщин – классов С2 и С3 соответственно.

2. Обнаружение достоверной взаимосвязи между количеством беременностей и родов и наличием С2 клинического класса варикозной болезни ($R = 0,189$; $p < 0,0001$ и $R = 0,222$; $p = 0,07$, соответственно), а также определение возраста беременных и наследственности как значимых предикторов С1–С3 клинических классов варикозной болезни ($R = 0,278$; $p = 0,005$ и $R = 0,381$; $p < 0,001$, соответственно).

3. Доказательство клинической эффективности градуированной эластической компрессии (чулков 2 класса) у беременных с варикозной болезнью, которая позволяет статистически достоверно уменьшить средний

диаметр подкожных вен на 0,6 мм, сократить в 2 раза частоту встречаемости патологического рефлюкса, уменьшить суммарный показатель тяжести венозного заболевания с 3 [2; 3] до 2 [1; 3] баллов и улучшить показатель качества жизни с 28,8 [16,3; 37,5] до 19,1 [12,5; 36,2] баллов.

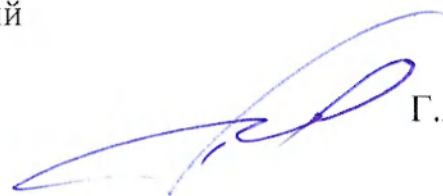
4. Разработку метода профилактики осложнений варикозной болезни, заключающегося в совместном применении градуированной эластической компрессии и комбинированного веноактивного препарата, который обладает превосходящей (в ~2 раза) эффективностью в части уменьшения окружности верхней трети голени у беременных по сравнению компрессионной монотерапией ($p = 0,010$), позволяет сократить количество женщин с классом С3 варикозной болезни с 10/28 (36%) до 0 и достоверно увеличить до 75% количество детей, набравших 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ($p = 0,001$) по сравнению с отсутствием специального лечения.

5. Выявление лабораторных отклонений у беременных с варикозной болезнью и инфекцией COVID-19 в виде повышения концентрации D-димера и С-реактивного белка в 2,5 и 6 раз ($p < 0,001$ и $p = 0,003$, соответственно), что в 20% наблюдений связано с риском возникновения гестационного варикотромбофлебита.

6. Клиническую апробацию метода малоинвазивного хирургического лечения гестационного варикотромбофлебита путем пункционной тромбэктомии, терапевтической антикоагуляции и эластической компрессии, который позволяет быстро (в течение 2–3 суток) купировать местное воспаление и остановить прогрессирование тромботического процесса.

Официальный оппонент:

заведующий лабораторией хирургии
сосудов государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр «Кардиология»,
кандидат медицинских наук, доцент



Г.А.Попель



Рэспубліка Беларусь
Міністэрства аховы здароўя
Рэспубліканскі навукова-практычны
цэнтр «КАРДЫАЛОГІЯ»

Падпісь удостоўраю

Начальнік кадрава-юрыдычнага аддзела

Число _____

Падпісь _____