

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по научной работе
учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»
доктор медицинских наук,
профессор

С.Б.Вольф

« 14 » февраля 2024 г.

ОТЗЫВ

оппонирующей организации учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» на диссертацию Скобелевой Натальи Яновны «Клиническое обоснование эффективности компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных», представленную в совет по защите диссертаций Д 03.18.05 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК

Диссертационная работа Скобелевой Н.Я. «Клиническое обоснование эффективности компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по теме, цели, задачам, методам исследования, содержанию и положениям, выносимым на защиту, соответствует специальности 14.01.17 – хирургия.

Соискателем всего обследовано 600 беременных женщин, состоявших на диспансерном учете в районных женских консультациях или поступивших в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» для срочных родов в период с 2020 по 2022 гг. Исследование включало 4 этапа, в том числе количественную оценку распространенности анатомо-функциональных изменений нижних конечностей беременных и хронических заболеваний вен в период гестации; клиническое обоснование эффективности градуированной эластической компрессии у беременных с симптомами и признаками варикозной болезни; разработку метода медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных с явлениями хронической венозной недостаточности; изучение влияния инфекции COVID-19 на перинатальные исходы, показатели гемостазиограммы и воспаления, течение варикозной болезни у беременных женщин и вероятность тромботических осложнений.

С целью определения распространенности анатомо-функциональных изменений нижних конечностей и хронических заболеваний вен во время беременности, а также динамической оценки результатов лечения варикозной болезни в антенатальном периоде проведено изучение анамнеза пациентов, оценка индекса массы тела, окружностей голени в верхней трети и надлодыжечной области, диаметров большой и малой подкожных вен в 7 predetermined точках, параметров качества жизни, интенсивности болевого синдрома и степени тяжести веноспецифических симптомов, показателей общего анализа крови (содержания лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов) и гемостазиограммы (уровней фибриногена, С-реактивного белка, D-димера, аЧТВ, МНО, ПТВ), цитокинового статуса (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α). Случаи заболевания инфекцией COVID-19 регистрировали после подтверждения диагноза методом ПЦР назофарингеального мазка.

Анализ эпидемиологической структуры хронических заболеваний вен во время беременности проводился при помощи общепринятых непараметрических методов: Mann-Whitney U теста для парного сравнения переменных в независимых выборках и знакового рангового теста Wilcoxon для сравнения двух зависимых выборок. Многопараметрический регрессионный анализ применяли по отношению к показателям встречаемости клинических классов С0 и С1–С3 варикозной болезни в период гестации. Оценивали влияние возраста, индекса массы тела, количества беременностей и родов, семейного анамнеза варикозной болезни.

Исследование эффективности градуированной эластической компрессии при варикозной болезни у беременных носило характер рандомизированного контролируемого проспективного слепого параллельного клинического с двумя группами беременных женщин. Исследование было проведено в соответствии с основными принципами руководства CONSORT, зарегистрировано на сайте [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05122195>] и одобрено независимым этическим комитетом УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е.Савченко» г. Минска (протокол № 14 от 24.12.2021) и УЗ «Клинический родильный дом Минской области» (протокол № 1 от 22.12.2021). Для оценки влияния коронавирусной инфекции на течение варикозной болезни в период гестации был проведен субанализ исследования, которое было направлено на определение эффективности градуированной эластической компрессии у беременных женщин с варикозной болезнью.

Соискателем установлено, что период гестации в 85% наблюдений характеризуется функциональными и анатомическими изменениями нижних конечностей; проявления хронических заболеваний вен отмечаются у 72,6% беременных, при этом в 42% случаев выявляется класс С1 варикозной болезни, еще у 20% и 10,6% женщин – классы С2 и С3 соответственно; возраст беременных и наследственность являются достоверными предикторами С1–С3 клинических классов варикозной болезни ($R = 0,278$; $p = 0,005$ и $R = 0,381$; $p < 0,001$, соответственно); ежедневное применение чулков 2 класса в течение 8 часов на протяжении 2 месяцев позволяет редуцировать средний диаметр подкожных вен на 0,6 мм ($p < 0,001$), сократить в 2 раза распространенность

патологического рефлюкса ($p < 0,001$), уменьшить суммарный показатель тяжести венозного заболевания с 3 [2; 3] до 2 [1; 3] баллов ($p < 0,001$), улучшить показатель качества жизни с 28,8 [16,3; 37,5] до 19,1 [12,5; 36,2] баллов ($p = 0,099$); коронавирусная инфекция у беременных с варикозной болезнью не усугубляет тяжесть веноспецифических симптомов по шкале VCSS (различия между начальным и конечным значениями минус 2 [-2, -1] балла, $p = 0,56$), не увеличивает распространенность патологического венозного рефлюкса (55,6% COVID+ против 71,4% COVID-, $p = 0,431$), не оказывает влияния на исходы беременности, не оказывает влияния на утяжеление класса варикозной болезни у женщин, не носивших медицинский трикотаж ($p = 0,330$), равно как не снижает эффективности компрессионной терапии ($p = 0,767$); у беременных с легким течением инфекции SARS-CoV-2 повышаются 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.

Предметом исследования являлись эпидемиологическая структура заболеваний вен и анатомо-функциональных изменений нижних конечностей в период гестации, перинатальные факторы риска варикозной болезни, клинические, инструментальные и лабораторные показатели беременных с COVID-19 до и после начала флеботропного лечения, влияние симптомов и признаков варикозной болезни (включая боль, отек нижних конечностей) на повседневную физическую и социальную активность, эстетическое восприятие и потребность в использовании эластической компрессии, исходы беременности и родов.

В последующем соискателем апробирован малоинвазивный метод лечения гестационного варикотромбофлебита, основанный на применении пункционной тромбэктомии при помощи инъекционной иглы 14 G (2,1×80 мм) и терапевтической антикоагуляции промежуточными дозами низкомолекулярных гепаринов в течение 4 недель, который позволил быстро (в течение 2–3 суток) купировать местное воспаление и остановить прогрессирование тромботического процесса.

На основе полученных данных, был разработан и применен метод медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных, заключающийся в совместном применении градуированной эластической компрессии и комбинированного веноактивного препарата, содержащего экстракт иглицы колючей, геспередина метилхалькон и аскорбиновую кислоту, который позволил в ~2 раза уменьшить окружность верхней трети голени у беременных по сравнению компрессионной монотерапией ($p = 0,010$), исключить прогрессирование хронической венозной недостаточности ($p < 0,038$), сократить количество женщин с классом С3 варикозной болезни с 10/28 (36%) до 0, достоверно увеличить до 75% количество детей, набравших 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ($p = 0,001$).

Таким образом, содержание диссертации соответствует заявленной специальности 14.01.17 – хирургия (пункт 5 «Патология периферических

сосудов, абдоминальная ишемия» области исследования паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116) и отрасли – медицинские науки.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Диссертационное исследование выполнено на кафедрах общей хирургии и акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в рамках 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.) и инициативной НИОК(Т)Р кафедры акушерства и гинекологии «Совершенствование оказания акушерско-гинекологической помощи с позиций доказательной медицины» (номер госрегистрации 20180757 от 25.05.2018, срок выполнения 2018–2022 гг.). Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 166 от 22.04.2015) и на 2021–2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2021) и Государственных программ «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь № 200 от 14.03.2016) и на 2021–2025 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь № 28 от 19.01.2021).

Соискателем проведены патентно-информационный поиск, анализ научной литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования, первичная учетная документация и создана электронная база данных. Диссертантом лично осуществлялось первичное обследование, консультирование и ведение пациенток с варикозной болезнью во время беременности, родов и в послеродовом периоде, оценивались данные соматического и акушерского анамнеза, особенности течения заболевания и развития осложнений, результаты лабораторного и инструментального обследования. В выполнении лабораторных исследований помощь автору оказывали сотрудники клиничко-диагностической лаборатории УЗ «Клинический родильный дом Минской области» и лаборатории биохимических методов исследования научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет». Соискателем лично написаны главы диссертации. Статистическая обработка результатов исследования выполнена совместно с канд. техн. наук, доцентом, ведущим научным сотрудником лаборатории биоинформатики ГНУ «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси» Красько О.В. Основные научные результаты, полученные соискателем, отражены в журналах и сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов

диссертационных исследований; в сборниках научных статей, материалах международных и республиканских научно-практических конференций. Личный вклад автора 85%.

Соискателем получены научные данные, имеющие прикладное значение: определена частота встречаемости хронических заболеваний вен в гестационном периоде и значимые перинатальные предикторы варикозной болезни; установлены клинические преимущества применения градуированного компрессионного трикотажа у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей; подтверждена терапевтическая эффективность совместного применения градуированной эластической компрессии и комбинированного веноактивного препарата, способствующего предупреждению тромботических и акушерских осложнений; оценены ближайшие и отдаленные клинические результаты малоинвазивного метода лечения гестационного COVID-19-ассоциированного варикотромбофлебита.

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук

Научные результаты и сформулированные на их основе положения, выносимые на защиту, полученные Скобелевой Н.Я., являются достоверными и принципиально новыми, что подтверждается выступлениями с докладами на республиканских научно-практических конференциях с международным участием и XVII съезде хирургов Республики Беларусь.

Соискателем:

– определена распространенность анатомо-функциональных изменений нижних конечностей беременных;

– установлена эпидемиологическая структура хронических заболеваний вен в гестационном периоде и значимые перинатальные факторы риска варикозной болезни;

– оценены клинические преимущества применения градуированного компрессионного трикотажа в редукции диаметра большой и малой подкожных вен, устранении патологического рефлюкса, улучшении качества жизни беременных женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей;

– разработан, научно обоснован и внедрен в медицинскую практику, метод медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных, основанный на совместном применении градуированной эластической компрессии и нового комбинированного веноактивного препарата.

Это позволило:

– устранить венозный отек нижних конечностей;

– замедлить прогрессирование хронической венозной недостаточности у беременных женщин;

– предупредить плацентарную недостаточность, преэклампсию, гестационный сахарный диабет и дистресс плода.

Диссертантом проанализировано влияние COVID-19 на параметры коагуляции и воспаления, течение варикозной болезни (естественное или на фоне компрессионного лечения) у беременных женщин; апробирован малоинвазивный метод лечения гестационного варикотромбофлебита.

Практические рекомендации представлены в виде инструкции по применению «Метод медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 23.12.2022 № 036–0522 и внедрены в практическое здравоохранение и в учебный процесс (13 актов о практическом использовании).

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация Скобелевой Н.Я. «Клиническое обоснование эффективности компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных», является завершённой, самостоятельно выполненной квалификационной работой, которая имеет существенное значение для соответствующей отрасли знаний (14.01.17 – хирургия) и содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствующие о личном вкладе автора диссертации в науку (на основании оценки анамнестических, клинических, антропометрических, биохимических и ультрасонографических маркеров разработан и внедрен метод медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных), что соответствует требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь к кандидатским диссертациям.

Результаты диссертационного исследования, полученные соискателем, соответствуют перечню приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденных Указом Президента Республики Беларусь № 166 от 22.04.2015 и 2021–2025 гг., утвержденных Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020 (п. 2 Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства), и являются принципиально новыми, что подтверждается выступлениями на республиканских научно-практических конференциях с международным участием, XVII съезде хирургов Республики Беларусь и ссылками на статьи в рецензируемых научных изданиях.

Доклад соискателя и уровень ответов на поставленные вопросы, свидетельствуют о его научной зрелости, умении обосновывать выводы и положения, выносимые на защиту. Четко сформулированная цель и задачи диссертации, воспроизводимость и комплексный характер проведенных исследований, анализ с применением современных статистических методов, корректная интерпретация полученных научных результатов, внедрение в практическое здравоохранение нового метода медицинской профилактики, разработанного на основе результатов диссертации, достаточная опубликованность в научных изданиях, свидетельствуют о высокой научной

квалификации Скобелевой Н.Я. и ее соответствии ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертации

Соискателем даны обоснованные рекомендации по предотвращению осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей в гестационный период и принципам ведения беременных с варикотромбофлебитом, в том числе на фоне инфекции COVID-19.

Рекомендуется при наличии болевого синдрома, венозного отека и патологического рефлюкса в бассейне большой и/или малой подкожных вен продолжительностью более 0,5 с применение компрессионных чулков 2 класса (23–32 мм рт. ст.), градуированных по стандарту RAL-GZ387, в течение 8–12 часов ежедневно и прием комбинированного веноактивного препарата, содержащего экстракт иглицы колючей, геспередина метилхалькон и аскорбиновую кислоту, два раза в день в течение 8 недель.

Следует исключить назначение метода медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных женщин в возрасте до 18 лет, в первые 12 недель беременности, с явлениями дерматита и экземы не венозного происхождения, инфекции кожи и подкожной клетчатки, окклюзионно-стенотических поражений артерий нижних конечностей (с лодыжечно-плечевым индексом $<0,8$), диабетической нейропатии и ангиопатии, сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, протеинурии и гипертензивных расстройств.

Для прогнозирования и предотвращения перинатальных COVID-19-ассоциированных тромботических событий у беременных с положительным результатом теста на инфекцию SARS-CoV-2 рекомендуется индивидуальная оценка рутинных параметров коагуляции и воспаления (концентрации D-димера и С-реактивного белка).

У беременных с инфекцией COVID-19 в случае развития острого варикотромбофлебита рекомендуется применение пункционной тромбэктомии при помощи инъекционной иглы 14G (2,1×80 мм) с умеренной компрессией и одномоментной эвакуацией сгустков крови, назначение терапевтической антикоагуляции надрупарином кальция продолжительностью 4 недели, ношение компрессионных чулков 2 класса.

Разработанный и предложенный для практического использования метод медицинской профилактики осложнений варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных способствует облегчению клинических проявлений варикозной болезни, устранению патологического венозного рефлюкса, предупреждению прогрессирования венозной недостаточности, оптимизации комплекса медицинских профилактических мероприятий в гестационном периоде.

Имеется 13 актов о внедрении результатов диссертации в организациях здравоохранения и в учреждениях образования.

Замечания по диссертации

В процессе выполнения экспертизы диссертационного исследования принципиальных замечаний не возникло. Имеющиеся некоторые замечания орфографии и стиля изложения материала исследования не снижают высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы, не снижают ее достоинств и значимости, и не отражаются на ее общей положительной оценке.

Заключение

На основании вышеизложенных материалов можно сделать заключение о том, что диссертация Скобелевой Н.Я. «Клиническое обоснование эффективности компрессионной и флеботропной терапии варикозной болезни у беременных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия, по актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов представляет собой самостоятельно выполненную завершенную квалификационную работу.

Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, имеет прогнозируемый социально-экономический эффект, вносит существенный вклад в практическое здравоохранение и соответствует установленным требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия может быть присуждена Скобелевой Наталье Яновне за совокупность научных результатов, включающих:

- установление в гестационный период в 85% наблюдений структуры функциональных и анатомических изменений нижних конечностей: со стороны кожи – 53%, сосудов – 49%, периферических нервов – 22% и костно-мышечного аппарата – 69%;

- определение возраста беременных и наследственности в качестве достоверных предикторов С1–С3 клинических классов варикозной болезни ($R = 0,278$; $p = 0,005$ и $R = 0,381$; $p < 0,001$, соответственно);

- выявление прямой сильной корреляции количества беременностей и родов с наличием С2 клинического класса варикозной болезни ($R = 0,189$; $p < 0,0001$ и $R = 0,222$; $p = 0,07$, соответственно);

- определение распространенности хронических заболеваний вен отмечающихся у 72,6% беременных с выявлением в 42% случаев класса С1 варикозной болезни по классификации CEAP, еще у 20% и 10,6% женщин – классов С2 и С3, соответственно;

- доказательство эффективности ежедневного применения чулков 2 класса (23–32 мм рт. ст.) в течение 8 часов на протяжении 2 месяцев у беременных с варикозной болезнью в части редукции среднего диаметра подкожных вен на 0,6 мм ($p < 0,001$), сокращения в 2 раза распространенности

патологического рефлюкса ($p < 0,001$), уменьшения суммарного показателя тяжести венозного заболевания с 3 [2; 3] до 2 [1; 3] баллов ($p < 0,001$) и улучшения совокупного показателя качества жизни по опроснику CIVIQ-20 ($p = 0,099$);

- установление клинических преимуществ совместного применения градуированной эластической компрессии и комбинированного веноактивного препарата в части устранения венозного отека нижних конечностей (в ~2 раза) у беременных женщин по сравнению компрессионной монотерапией ($p = 0,010$ для верхней трети голени), замедления прогрессирования хронической венозной недостаточности ($p < 0,001$), сокращения количества женщин с классом С3 варикозной болезни с 10/28 (36%) до 0/28 (0%), увеличения до 75% количество детей, набравших 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ($p = 0,001$);

- определение влияния инфекции COVID-19 на состояние беременных с варикозной болезнью, которая не утяжеляет веноспецифических симптомов ($p = 0,56$), не усугубляет расстройств флебогемодинамики нижних конечностей ($p = 0,431$), не оказывает отрицательного воздействия на исходы беременности и родов и в 20% наблюдений связана с риском возникновения варикотромбофлебита;

- обнаружение у беременных с легким течением инфекции SARS-CoV-2 повышения концентрации D-димера и С-реактивного белка в 2,5 и 6 раз ($p < 0,001$ и $p = 0,003$, соответственно), что указывает на необходимость индивидуальной оценки рутинных параметров коагуляции у беременных с положительным результатом теста на инфекцию SARS-CoV-2 для прогнозирования и предотвращения перинатальных COVID-19-ассоциированных тромботических событий;

- разработку и клиническую апробацию метода пункционной тромбэктомии и терапевтической антикоагуляции в течение 4 недель у беременных с острым варикотромбофлебитом, который позволяет быстро (в течение 2–3 суток) купировать местное воспаление и остановить прогрессирование тромботического процесса.

Скобелева Наталья Яновна выступила с докладом по диссертационному исследованию на научном собрании. На заданные соискателю вопросы были получены исчерпывающие ответы.

Отзыв оппонировавшей организации составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя и проекта отзыва, подготовленного экспертом д.м.н., профессором Иоскевичем Н.Н. и обсужден на заседании научного собрания сотрудников 1-й кафедры хирургических болезней, 2-й кафедры хирургических болезней, общей хирургии, кафедры акушерства и гинекологии, оперативной хирургии и топографической анатомии ГрГМУ 14 февраля 2024 года, протокол № 5, согласно приказу проректора по научной работе Вольфа С.Б. от 30 января 2024 года № 42.

На заседании присутствовало: докторов медицинских наук – 5, кандидатов медицинских наук – 21, сотрудников без ученой степени – 10.

В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень: доктора медицинских наук – 5, кандидаты медицинских наук – 21.

Итоги голосования: за – 26, против – нет, воздержались – нет.

Председатель научного собрания:
профессор кафедры общей хирургии,
доктор медицинских наук,
профессор

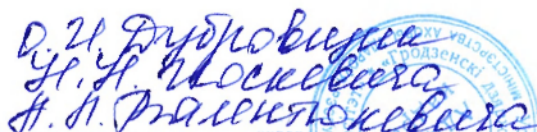
О.И. Дубровщик


Эксперт оппонирующей организации:
заведующий 1-й кафедрой
хирургических болезней,
доктор медицинских наук,
профессор

Н.Н. Иоскевич

Секретарь научного собрания:
ассистент кафедры общей хирургии
«14» февраля 2024 года

А.Л. Валентюкевич

Подпись  заверяю
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»



С.В. Захарчук
«14» февраля 2024 г.