**ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертацію Щукіна Сергія Петровича**

**«Хірургічне лікування хворих з тромботичними ускладненнями при тяжких формах варикозної хвороби», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України**

**на здобуття наукового ступеня кандидат медичних наук**

**за спеціальністю 14.01.03 – хірургія**

1.Актуальність обраної теми дисертації. Згідно останніх даних, щорічно від ТЕЛА в Європі вмирає біля 500 тис людей, а в США – 300 тис і це є наслідком недіагностованих чи неадекватно лікованих тромботичних станів у венах нижніх кінцівок і тазу. 9 та 10 видання АССР пропонують з позицій доказової медицини рекомендації щодо профілактики, діагностики та лікування тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок, проте щодо лікувальної тактики у хворих на гострий варикотромбофлебіт у даних консенсусних документах є тільки 2 рекомендації. Реалії клінічної практики свідчать, що тромботичне ураження варикозно змінених поверхневих вен нижніх кінцівок несе підвищену загрозу переходу на глибокі вени, що суттєво недооцінюється більшістю хірургів. Проблема ускладняється і тим фактом, що традиційне лабораторне обстеження хворих із тромботичними станами у венах нижніх кінцівок не дозволяє виявити різновиди можливої тромбофілії. Відповідно й зростає ризик венозного тромбемболізму після проведеного оперативного втручання з приводу гострого варикотромбофлебіту. Слід відзначити і той факт, що на сьогодні практично не вивчена можливість застосування малоінвазивних абляційних методик при гострому варикотромбофлебіті, особливо у пацієнтів із проявами хронічної венозної недостатності. Все вищенаведене дозволяє стверджувати, що тематика дисертаційного дослідження Щукіна С.П. присвячена актуальній проблемі хірургії і має велике практичне значення.

2. Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Щукіна С.П. виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт відділу хірургії судин ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України і є фрагментом комплексної НДР «Вивчити зміни регіонарної гемодинаміки перед та після хірургічних операцій у хворих із неускладненою варикозною хворобою нижніх кінцівок» (державна реєстрація № 0107U011462).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

У дослідженні Щукіна С.П. вперше констатовано, що у разі поєднання варикотромбофлебіту із тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок у 15% таких пацієнтів причиною даного стану є генетично зумовлена тромбофілія. У разі ж розвитку рецидиву варикотромбофлебіту кожен такий пацієнт має мутації не менше 2 генів, що відповідають за стан згортання крові.

Пошукувачем вперше вивчено можливість застосувати для лікування гострого варикотромбофлебіту методики термальної (лазерна) та хімічної (склеротерапія) абляцій. Це дозволило значно зменшити травматичність оперативного втручання і добитись доброго косметичного результату.

Подальшого розвитку отримала методологія формування лікувально-діагностичного алгоритму тромботичних уражень поверхневих та глибоких вен нижніх кінцівок в залежності від ступеня важкості хронічних захворювань вен.

Науковою новизною володіють також представлені пошукувачем результати вивчення морфологічних і гістохімічних змін у стінці вени та навколишніх тканинах при хронічній венозній недостатності, ускладненій гострим варикотромбофлебітом.

4.Теоретичне значення результатів дослідження.

Імуногістохімічні дослідження стінки вени (зменшення експресії білка CD31 ендотелієм, а також зниження синтез віментину гладеньком’язовими волокнами) дозволяють глибше зрозуміти патогенез тромботичного ураження поверхневої венозної системи нижніх кінцівок, а також визначити ризики поширення тромбозу на глибокі вени.

Проведені генетичні дослідження на предмет виявлення тромбофілії свідчать про визначальний вплив мутацій генів, які відповідають за окремі компоненти згортальної системи крові, на розвиток рецидиву венозного тромбоемболізму, а також стрімке поширення тромботичного процесу із поверхневої венозної системи на глибоку.

Проведене пошукувачем дослідження особливостей змін венозної гемодинаміки та ультрасонографічних характеристик стінки глибоких вен допомагає глибше розкрити патогенез порушень венозного кровоплину у нижній кінцівки при хронічній венозній недостатності, ускладненій розвитком тромботичного процесу.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Запропонований Щукіним С.П. лікувально-діагностичний алгоритм для пацієнтів із тяжкими формами варикозної хвороби у разі розвитку тромботичних ускладнень дозволить знизити частку тромбоемболічних ускладнень у периопераційному періоді, зменшить травматизм оперативного втручання, скоротить тривалість перебування хворих у стаціонарі, забезпечить добрі косметичні результати.

Різновиди оперативної тактики в залежності від поширеності тромботичного процесу повинні бути впроваджені у практику для запобігання рецидиву венозного тромбоемболізму та покращення венозної гемодинаміки у нижніх кінцівках.

Практичним лікарям також слід враховувати високу ймовірність присутності тромбофілії у разі поступлення хворого із варикотромбофлебітом, що матиме суттєвий вплив на вибір тривалої медикаментозної терапії у післяопераційному періоді. Отримані пошукувачем результати вивчення діагностичної цінності ультразвукового дуплексного сканування повинні стати стандартом доопераційної діагностики тромботичних ускладнень у хворих із варикозною хворобою в стадії трофічних розладів.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дослідження Щукіна С.П. ґрунтується на результатах обстеження 186 хворих з тромботичними ускладненнями при тяжких формах варикозної хвороби в стадіях С4-С6, які проходили лікування в період 2004-2015 роки у відділенні хірургії Вузлової лікарні №1 станції Дарниця. Відповідно до завдань дослідження хворі були поділені на 2 групи: у першій (128 пацієнтів) були вивчені результати лікування при застосуванні традиційних підходів у разі розвитку тромботичних ускладнень у венах нижніх кінцівок, в другій (58 хворих) – використані власні діагностично-лікувальні підходи. В дисертаційній роботі використані методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, морфологічні, імуногістохімічні, генетичні – їх цілком достатньо для отримання повної характеристики оцінки глибини порушень, які виникають при тромботичних процесах у венозній системі кінцівок. Застосовані статистичні методи обчислення результатів дослідження є адекватними і дозволяють судити про достовірність тих чи інших змін.

Дисертаційна робота викладена на 142 сторінках машинописного тексту, містить вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, 4 розділів власних результатів, аналіз та обговорення, висновки, список літератури.

В огляді літератури пошукувач представив дані світової літератури по проблемі тромбозу і варикотромбофлебіту нижніх кінцівок: патогенез, клініка, діагностика, лікування. Особливо наголошується на невирішеності питання діагностики тромбофілічних станів як причині розвитку венозного тромбозу. Проаналізовано сучасні підходи до лікування гострого варикотромбофлебіту і констатовано також ряд невирішених питань оперативної та консервативної тактики при даному стані. Слід відмітити достатнє володіння пошукувачем даними світової літератури, представлена актуальна наукова література.

Знайомство із розділом «Матеріали і методи дослідження» засвідчило достатню кількість для кандидатської дисертації клінічних спостережень, наводиться характеристика обстежених хворих та представлені використані методи дослідження. Об’єм використаних методів дослідження відповідає поставленим завданням дисертаційної роботи, дозволяє зробити обґрунтовані висновки.

Розділ «Діагностична цінність ультразвукового дуплексного сканування при тромботичних ускладненнях за тяжких форм варикозної хвороби» представляє результати ультрасонографічного дослідження поверхневої та глибокої венозної систем. Пошукувач ретельно описує важливість дотримання методології проведення дуплексного сканування, дає характеристику не тільки змінам кровотоку, а й стану стінки вен, описує достовірні та додаткові способи оцінки поширеності тромботичного процесу. Описи ілюстровані достатньою кількістю високоінформативних рисунків за результатами проведеного дуплексного сканування хворих із варикотромбофлебітом та тромбозом глибоких вен.

У розділі 4 наводяться результати патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження стінки вени тематичних хворих. Даний фрагмент дослідження був виконаний у співпраці із ІПАГ НАМН України. Були виявлені морфологічні зміни, які свідчили не тільки про запальний процес ендотелію, а й деструктивне ураження всіх шарів стінки судин. У підгострій стадії процесу констатовано структурну реорганізацію всієї стінки вени, імуногістохімічне дослідження дозволило виявити ознаки дисфункції ендотелію, що, на думку дослідника, може бути предиктором поширення тромботичного процесу на глибокі вени. Констатується, що вказані зміни вимагають перегляду до медикаментозної терапії у пацієнтів із гострим варикотромбофлебітом.

Слід виділити науковою новизною, теоретичним та практичним значенням розділ 5. У ньому представлені результати глибокого генетичного обстеження вибраної категорії хворих з підозрою на тромбофілічні стани. Було використано набори для проведення генетичних досліджень по основних 8 маркерах. В результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих із рецидивним проявом венозного тромбоемболізму наявні мутації не менше ніж 2 генів (2,035), відповідальних за зміни у згортальній системі крові. Виявлена тромбофілія майже у 15% хворих із загальної кількості включених у дослідження була показом до проведення тривалої антикоагулянтної терапії. Тільки у одного пацієнта у віддаленому післяопераційному періоді був констатований рецидив тромбозу – свідчення ефективності запропонованої пошукувачем лікувально-діагностичної тактики при гострому варикотромбофлебіті з супутнім тромбозом глибоких вен.

Проведені у попередніх розділах дослідження дозволили Щукіну С.П. впровадити власні підходи до лікування тематичних хворих – результати представлені у розділі 6. Обґрунтовано доцільність формування діагностично-лікувальної стратегії при тромботичних ускладненнях тяжких форм варикозної хвороби: пошукувач чітко визначає тактику лікування кожної підгрупи (таких виділено 6 підгруп) обстежених хворих залежно від поширеності тромботичного процесу. У разі розвитку флотуючого тромбозу пропонується активна хірургічна тактика – тромбектомія та перев’язка глибокої вени з метою запобігання рецидиву. Наводяться наглядні клінічні приклади із добрими віддаленими результатами від застосування запропонованої пошукувачем оперативної тактики. Особливо слід виділити наведені добрі результати застосування абляційних методик для оклюзії нетромбованого сегменту стовбура підшкірної вени і тим самим уникнути травматичної операції венекзерезу в умовах трофічно змінених тканин гомілки (С4-С6). Для вивчення ефективності лазерної коагуляції використано найсучаснішу апаратуру – BIOLITEC, що дозволило забезпечити комфортність для пацієнта самої операції. Пошукувач переконливо доказує можливість проведення оперативного втручання при варикотромбофлебіті із використанням місцевої (тумісцентної) анестезії – у таких випадках пацієнт покидає стаціонар через 1 год після операції. В окремої категорії хворих було запропоновано власну методику дистанційної оклюзії пронизних вен (отримано Патент України на корисну модель). Пошукувач також представляє власні обґрунтування оперативної техніки при хірургічному лікуванні хворих із варикотромбофлебітом басейну малої підшкірної вени. В цілому, впровадження запропонованої пошукувачем тактики дозволило досягти добрих результатів у 84% випадків, задовільних – у 13,2%.

В розділі аналіз та узагальнення пошукувач проводить дискусійне обговорення власних результатів, окремо представляє віддалені (до 2 років) результати із використанням шкал, рекомендованих доказовою медициною (консенсусний документ Американського Венозного Форуму). Для більш глибокої оцінки отриманих результатів було використано непараметричний статистичний аналіз. Обґрунтовується доцільність більш ширшого впровадження малоінвазивних методик для лікування пацієнтів із тромботичними процесами у поверхневих венах нижніх кінцівок. Розділ написаний добре, зауважень немає.

Органічно витікають із представленої роботи 5 висновків, які відповідають завданням дослідження, висновки конкретні, сформульовані лаконічно із наведенням статистичних даних. Ознайомлення із представленими висновками підтверджує наукову новизну та практичну значимість дисертаційного дослідження Щукіна С.П.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 14 наукових праць: 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих до переліку ДАК України, 7 – тези в матеріалах наукових конференцій, отримано 1 деклараційний Патент України на корисну модуль. Слід відмітити ідентичність автореферату по змісту до основних положень дисертації.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

В цілому дисертація написана добре, проте в окремих місцях є стилістичні неточності, також інколи трапляються русизми. Ряд малюнків, на мій погляд, могли б мати більше пояснень. Для більшої наглядності фотографії місця захворювання в динаміці краще було б розмістити на одній сторінці – так краще можна було б оцінити позитивні зміни. При викладенні матеріалу місцями прізвища іноземних авторів представлені не в оригіналі, а в українській транскрипції. В цілому час слід констатувати, що принципових зауважень щодо написання дисертації та її відображення в авторефераті немає. При ознайомленні із роботою виник ряд запитань, які потребують уточнення і вони мають непринциповий характер. Хотілось би почути відповідь дисертанта на наступні запитання.

1. Щодо методології склеротерапії стовбура великої підшкірної вени у разі варикотромбофлебіту, обмеженого до колінного суглобу. Чи не доцільніше було б провести малотравматичне втручання на подобі лазерної абляції: без розрізу для кроссектомії, а лише під УЗ-контролем пунктувати вену вище тромботичного процесу і ввести в неї катетер для склеротерапії з наступним введенням піни із використанням УЗ-контролю.

2. Серед обстежених хворих була велика частка пацієнтів із неспроможними пронизними венами в зоні трофічних розладів на гомілці. Маючи можливість інтраоперативного УЗ-контролю, чи проводили Ви симультанно із операцією керовану пінисту склерооблітерацію патологічних пронизних вен? Якщо так, то які були віддалені результати.

3. Чим обґрунтоване призначення на тривалий час у хворих із діагностованою тромбофілією та рецидивом венозного тромбоемболізму гепариноїдів, а не, для прикладу, нових оральних антикоагулянтів?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційного дослідження Щукіна С.П. можуть бути впроваджені у практику хірургічних відділень при проведенні діагностично-лікувального процесу у хворих на гострий варикотромбофлебіт незалежно від стадії ХВН. Відповідно до рекомендацій дисертанта, у кожного пацієнта слід проводити ретельне ультразвукове дослідження анатомічних особливостей поверхневих вен та поширеності тромботичного процесу. Слід переглянути лікувальну тактику щодо тромботичних ускладнень у пацієнтів із проявами хронічної венозної недостатності: більш широко використовувати такі малоінвазивні методи як склеротерапія та лазерна абляція стовбурів вен. Доцільно впровадити в практику запропонований пошукувачем алгоритм діагностики та лікування тромботичних ускладнень у пацієнтів із ХЗВ з трофічними розладами тканин гомілки.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред’являються до наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертаційна робота Щукіна Сергія Петровича «Хірургічне лікування хворих з тромботичними ускладненнями при тяжких формах варикозної хвороби», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія є завершеною, самостійною, виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею. Отримані нові обґрунтовані результати, сукупність яких вирішує актуальну проблему сучасної хірургічної науки і практики, її результати розв’язують важливе наукове завдання.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об’єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія

Доктор медичних наук, професор

завідувач кафедри загальної хірургії

ДВНЗ «Івано-Франківський національний

медичний університет» МОЗ України І.М.Гудз

Підпис проф. І.М.Гудза засвідчую

Вчений секретар ДВНЗ «Івано-Франківський

національний медичний університет»

МОЗ України проф.М.М.Островський