

До спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03
при Харківському національному
медичному університеті

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Мішеніной К.В. «Катетер-керований тромболізис у лікуванні хворих на гострий іліофеморальний венозний тромбоз», представлену до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.03 - хірургія.

Актуальність. Гострий іліофеморальний венозний тромбоз може бути як самостійним захворюванням, так і ускладненням різного роду оперативних втручань і різних хронічних захворювань. Захворювання, яке само нерідко є ускладненням, тягне за собою ланцюг ще більш важких ускладнень, які в одних випадках закінчуються летальним результатом (тромбоемболія), а в інших інвалідністю (ПТФС, трофічні виразки).

В теперішній час одні автори вважають, що при сучасному асортименті різного роду тромболізуючих препаратів і антикоагулянтів, хворобу треба лікувати консервативно. Інші, в таких випадках вважають краще активну хірургічну тактику. Показання до вибору тактики лікування цієї категорії хворих емпіричні, а отже і при одному виді лікування і при другому результати не завжди задовільні.

Вирішенню не вивчених питань патогенезу захворювання і обґрунтуванню вибору способу лікування хворих з тромбофлебітом системи нижньої порожнистої вени присвячено дослідження доктора Мішеніной К.В., а отже воно актуально і своєчасно.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «ІЗНХ Ім. В.Т. Зайцева НАМІ України» та є фрагментом НДР П 01.10

«Розробити диференційовану лікувально-діагностичну та профілактичну тактику у хворих з гострими тромбозами системи нижньої порожнистої вени» (№ держреєстрації 0110U02280).

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

Робота виконана на достатній кількості клінічного матеріалу, високому методичному рівні. Клінічні, біохімічні, гістологічні та дані електронної мікроскопії а також інструментальні та променеві методи дослідження проведені з використанням сучасних методик і сучасної апаратури, які дозволяють зробити аргументовані висновки. Отримані в кількісному вираженні результати дослідження піддані статистичній обробці, що повністю підтверджує достовірність висновків.

Наукова новизна результатів дослідження.

Автор показала, що основними причинами незадовільних результатів лікування пацієнтів з венозними тромбозами є «ігнорування» активними методами лікування, а також відсутність диспансерного спостереження за пацієнтами, що перенесли венозний тромбоз. Це призводить у віддаленому періоді після проведення антикоагулянтної терапії до ретромбозів, тяжких форм ХВН, ТЕЛА.

На основі урахування УЗ-ознак «віку» тромботичних мас розроблений та науково обґрунтований диференційний підхід при виборі тактики лікування гострого іліофemorального венозного тромбозу. При застосуванні активної тактики лікування дисертанту вдалося зменшити геморагічні ускладнення з 22,2% до 7,0%. А запропонований новий доступ для проведення ККТ з використанням альтеплази зменшив ризик виникнення геморагічних ускладнень до 0,0%.

Доповнено наукові дані гістологічних досліджень ділянок зміненої вени в області локалізації тромбу. Виявлено, що гіпоксія тканин і лейкоцитарна агресія збільшуються з часом та обумовлюють незворотне руйнування клапанного апарату вен, пошкодження тканин, виникнення набряку, ліподерматосклерозу та трофічної виразки кінцівки в дистальному її відділі.

Доведено, що активна тактика лікування у вигляді ККТ, що застосована у 57 (47,5%) хворих з гострим іліофemorальним венозним тромбозом до 14 діб від початку захворювання, дозволяє зберегти клапанний апарат вен, тим самим запобігас розвитку тяжких форм ХВН та інвалідизації пацієнтів. Запропонована методика дозволила знизити частоту розвитку тяжких форм ХВН (С4-С6 по СЕАР) з 31,1% до 0,0%.

Встановлено, що прогностичними факторами виникнення малих геморагічних ускладнень в найближчому періоді є зниження концентрації фібріногена нижче 1,5 г/л та підвищення АЧТЧ вище 70 сек. Прогностичними факторами ретромбозу є збільшення концентрації фібріногена більш ніж 6,0 г/л, зниження АЧТЧ нижче 24 сек., збільшення концентрації РФМК вище 5,0 мг/%, концентрація Д-дімерів вище 700 FEU/мл.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичним лікарям запропоновано диференційований підхід до лікування гострого іліофemorального венозного тромбозу з урахуванням «віку» тромботичних мас, індивідуальних особливостей стану хворого, клінічних проявів захворювання і порушень регіонарної гемодинаміки.

Запропоновано критерії прогнозування геморагічних ускладнень та виявлені маркери прогнозування ретромбозу в найближчому та віддаленому періодах, в залежності від тактики лікування.

Автором запропоновано метод лікування гострого іліофemorального венозного тромбозу (Патент України №99497) який є малотравматичний, технічно нескладний.

Результати дослідження впроваджено в педагогічний процес кафедр хірурги №1 та №2 ХНМУ, та у практичну діяльність відділення гострих захворювань судин ДУ «ІЗНХ Ім. В.Т. Зайцева НАМНУ»; відділення серцево-судинної хірургії КУОЗ «Обласна клінічна лікарня-центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова; Центральної клінічної лікарні Укрзалізниці, м. Харків.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні наукові положення, висновки та рекомендації, які сформульовані в дисертації автором в повному обсязі відображені у наукових виданнях. За змістом дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких 7 статей видано у фахових виданнях ДАК України, а також один Патент на винахід. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на конференціях, з'їздах хірургів України, країн СНД. Дослідження всіх розділів дисертаційної роботи знайшли своє відображення у відповідних публікаціях.

Загальна характеристика роботи

У вступі коротко викладена актуальність теми дослідження, сформована мета та виходячи з неї завдання дослідження. Сформульовані об'єкт та предмет дослідження, визначена наукова новизна та практична значимість роботи.

В якості зауваження: в розділі «Практична значимість роботи, викладений матеріал не обов'язково супроводжувати цифровими результатами.

Перший розділ огляду літератури складається з трьох підрозділів, перший з яких присвячений вивченню питань етіології і патогенезу гострих венозних тромбозів і медико-соціальної значимості проблеми.

У другому підрозділі відображені дані літератури про стан молекулярних і ультраструктурних змін в системі нижньої порожнистої вени при гострих тромбозах.

У третьому підрозділі представлені дані літератури, що відображають сучасні можливості лікування гострих венозних тромбозів в системі нижньої порожнистої вени і ефективність цих методів. Огляд літератури представлений в критичному аспекті. У ньому відображені невирішені питання, які визначили мету та задачі дослідження. Зауважень немає.

Другий розділ відображає дані матеріалів і методів дослідження. В основу дослідження лягли результати лікування 120 хворих з гострим іліофеморальним венозним тромбозом. До основної групи увійшли 57 хворих,

у яких при лікуванні здійснювали активну тактику. До групи порівняння увійшли 63 хворих, у яких базовим методом лікування була антикоагулянтна терапія.

Для з'ясування окремих патофізіологічних механізмів, пов'язаних безпосередньо з порушенням системи гомеостазу, було обстежено 38 здорових волонтерів, які склали контрольну групу. У досліджуваних групах з гендерних ознаками і тяжкості захворювання достовірних відмінностей не виявлено.

У роботі використані сучасні і високо інформативні методи дослідження показників системи згортання крові з використанням сучасної апаратури. Для вивчення структури ураженої вени використаний гістологічний метод та метод електронної мікроскопії. Отримані в цифровому вираженні дані піддані різним методам статистичної обробки. Зауважень немає.

Третій розділ відображає особливості діагностики та обґрунтування методів лікування хворих з гострим іліофemorальним венозний тромбоз. Він складається з трьох підрозділів.

У першому підрозділі представлені сучасні методи дослідження венозної системи у вигляді ультразвукового дуплексного сканування і рентген-контрастної ангіографії, а також представлені результати, отримані при виконанні цих методів.

У другому підрозділі представлена динаміка показників гемостазу у хворих з гострим венозним тромбозом під впливом стріптокінази, гепарину, еноксапарином, рівароксобаном і альтеплази. Автор показує переваги останнього препарату і ефективність лікування попередніми.

У третьому підрозділі представлені особливості будови стінки вени хворих тромбозами глибоких вен, яка досліджена гістологічно і методом електронної мікроскопії. Розділ добре ілюстрований малюнками та графіками.

Незадоволеність автора результатами гістологічного дослідження венозної стінки і тромбу привела до вивчення вищевказаних структур методом електронної мікроскопії. В результаті було встановлено, що в основі

ендотеліальної дисфункції провідну роль відіграють зміни в структурі мітохондрій, в результаті чого відбуваються порушення внутрішньоклітинної біоенергетики. Одночасно з цим порушуються репаративні можливості ендотеліальних клітин. Зіставлення результатів гістологічного дослідження стінки вен і тромбу з даними електронної мікроскопії дозволило встановити, що між 4 та 6 добою з внутрішньої і середньої оболонки венозної судини в "головку" тромбу врастають клітини з'єднувальні тканини, котрі продукують колагенові волокна. В результаті соединительнотканної трансформації тромбу відбувається протягом 10-15 днів деформація стінки вени і руйнування клапанного апарату. В цьому розділі автор довела, що пошкодження організації базальних мембран є основною причиною відсутності можливості відновлення пошкодженого шару ендотелію, тому що проліферація ендотеліальних клітин без базальної мембрани неможливо. Розділ цікавий за своїм змістом і висновками.

В якості зауваження:

1. Дані про переваги і недоліки методу УЗД в дослідженні венозної системи з посиланнями на авторів варто було б віднести до огляду літератури.
2. Детальний опис проведеної методики дослідження, як УЗД так і ангіографії можна було віднести в розділ "Матеріали і методи". Теж саме відноситься і до опису способу фіксації біоптатів тканини для електронної мікроскопії.

Четвертий розділ містить інформацію обґрунтування активної тактики лікування хворих з гострим проксимальним венозним тромбозом. Про необхідність дотримуватися активної тактики у вигляді катетер - керованого тромболізу свідчать результати, отримані при лікуванні 63 пацієнтів групи порівняння і 57 хворих основної групи. В основній групі протягом 1-3 діб вдалося повністю або частково відновити прохідність вен, уражених тромбами.

Зауваження такі ж, як і в попередньому розділі: Матеріал, викладений на 4 сторінках, відображає частоту супутньої патології хворих і детальної опис виконання методики і апаратури. Все це краще було б відобразити в 2 розділі.

П'ятий розділ відображає результати лікування хворих з гострим іліофemorальним тромбозом різними способами і складається з трьох підрозділів.

У першому підрозділі проведена порівняльна оцінка ефективності антикоагулянтної та тромболітичної терапії 120 хворих в досліджуваних групах з гострим іліофemorальним тромбозом. З представленого матеріалу випливає, що стандартна антикоагулянтна терапія може ефективно стримувати прогресування тромботичного процесу в венах попереджаючи розвиток ТЕЛА. У цих випадках НМГ діють більш ефективно, ніж НФГ.

У другому підрозділі оцінені безпосередні результати лікування хворих на гострий тромбоз іліофemorальних вен в досліджуваних групах. Показано перевагу лікування хворих в основній групі за повнотою реканалізації тромба в 19,1% замість 67,6%, клапанної недостатності 21,8%, замість 50,8% та відсутність прогресування процесу у хворих основної групи.

У третьому підрозділі представлена оцінка результатів лікування хворих досліджуваних груп у віддаленому періоді. Показано, що достовірно краще в основній групі були такі показники, як реканалізація тромбу, ретротромбоз, клапанна недостатність, набряк гомілки та ін. Зауваження з цього розділу такі ж, що і в попередніх: присутня інформація, відповідна 2 розділу "Матеріали і методи".

У заключенні в стислій формі відображена суть дисертаційної роботи. Зауважень з цього розділу немає.

Кількість висновків відповідає суті і числу поставлених завдань.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані в педагогічному процесі, при навчанні студентів медичних ВУЗів та системи навчання лікарів в післядипломній освіті, а також при лікуванні хворих у спеціалізованих відділеннях.

Всі вище вказані зауваження не принципові, а мають скоріше дискусійний характер, відносяться до оформлення дисертації та не зменшують наукової та практичної значності роботи.

Автореферат по своїй суті відображає структуру дисертації в стислій формі. В ході рецензування роботи виникли питання, що потребують уточнення.

1. За Вашими даними локалізація лівостороннього гострого тромбозу достовірно мав перевагу над правостороннім. Чим Ви це можете пояснити?
2. Чому не виконували рентгенконтрастну ангіографію у хворих групи порівняння?
3. Пояснити більш детально: де і як Ви забирали біопати стінки вени у хворих с гострим іліофemorальним тромбозом?

Таким чином, дисертаційна робота Мішеніной К.В. «Катетер-керований тромболізис у лікуванні хворих на гострий іліофemorальний венозний тромбоз», представляє собою закінчене наукове дослідження та вирішає ряд питань по покращенню результатів лікування хворих с гострим іліофemorальним тромбозом.

За своїм змістом, структурою, а також науковою новизною та практичною значимістю робота повністю відповідає вимогам п. 11 Положення про «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 р., а її здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.03 «хірургія»

Завідувач кафедри хірургії та проктології

Харківської медичної академії

післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор

