

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин



2024 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы
Власова Владимира Сергеевича на тему: «Фибрин-мономер как
лабораторный маркер активации свертывания крови при беременности»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.8. – клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы данной диссертационной работы обусловлена необходимостью определения клинико-лабораторного значения измерения концентрации нового маркера, фибрин-мономера, в оценке активации свертывания крови на фоне как нормальной, так и осложненной беременности, а также у женщин, получающих лечение в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Развитие даже неосложненной беременности как таковой сопряжено с повышением риска венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) вследствие венозного застоя в органах малого таза и нижних конечностях, а также повышения гемостатического потенциала крови – развития гиперкоагуляции. Дополнительным фактором, оказывающим влияние на изменение гемостатического баланса и создающим предпосылки к развитию тромботических осложнений, является применение ВРТ. Гормональные нагрузки, которым подвергается организм женщины в программах ВРТ, приводят к увеличению белково-синтетической функции печени, однако не

являются самостоятельной причиной назначения данным пациенткам тромбопрофилактики препаратами низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

С точки зрения распространенных и наиболее грозных осложнений беременности автором исследования были рассмотрены группы женщин с преэклампсией (ПЭ), а также с предлежанием и аномальной инвазией плаценты (ПП и ВП). Развитие преэклампсии осложняет от 2 до 8 % всех беременностей с манифестацией клинических проявлений обычно после 20 недели гестации. Ассоциированные с преэклампсией воспалительные процессы затрагивают как систему свертывания, так и систему фибринолиза, что проявляется в увеличении гемостатического потенциала крови и повышении риска тромбообразования. При этом, развитие ПЭ, как и лечение в программах ВРТ, не является самостоятельным показанием для инициации фармакологической тромбопрофилактики вне зависимости от степени тяжести ПЭ.

Одной из лидирующих причин материнской смертности от кровотечений являются ПП и ВП, а также преждевременная отслойка плаценты. Распространенность ПП и ВП, в соответствии с литературными данными, продолжает нарастать в том числе по причине увеличения частоты использования кесарева сечения (КС), являющегося как рекомендуемой методикой родоразрешения при ПП и ВП, так и дополнительным фактором риска развития ПП и ВП при последующих беременностях. Учитывая основную причину смертности при ПП и ВП, в современной литературе накоплен значительный пласт информации о сокращении объема кровопотери и органосохраняющих подходах при КС, однако объем информации об изменениях даже скрининговых исследований гемостаза на фоне данного состояния весьма скуден.

В то же время, лабораторные методы исследования гемостаза, с успехом применяющиеся для оценки состояния активации свертывания крови и исключения ВТЭО в общей популяции, существенно ограничены по своей информативности и диагностической значимости на фоне

использования при беременности. Одним из указанных методов является измерение концентрации D-димера. Известно, что концентрация D-димера нарастает с увеличением срока гестации, при этом динамика указанных изменений обладает высокой межиндивидуальной вариабельностью, а клинически валидированные значения cut-off для подтверждения активации свертывания крови или исключения ВТЭО в настоящий момент времени не разработаны. Данные факторы не позволяют эффективно использовать результаты измерения уровня D-димера для оценки состояния активации свертывания крови при беременности.

Таким образом, в настоящей работе Власовым В.С. была выбрана актуальная и уникальная комбинация условий для исследования: лабораторный маркер, характеризующий раннюю стадию активации свертывания, концентрация которого остается стабильной при развитии неосложненной беременности, а также соответствующие по своим клиническим составляющим группы – женщины в программах ВРТ, а также беременные с ПЭ, ПП и ВП. Описанные условия позволяют получить объективную информацию о клинико-лабораторном значении измерения концентрации фибрин-мономера методом иммунотурбидиметрии в оценке активации свертывания крови при нормально протекающей и осложненной беременности, а также в программах вспомогательных репродуктивных технологий, что соответствует уровню задач, решаемых в кандидатских диссертациях.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна данной работы заключается в том, что впервые был продемонстрирован комплексный подход к составлению «гемостатического портрета» женщин, беременность которых была осложнена развитием ПЭ или ПП и ВП. Указанная цель была достигнута путем грамотного выбора перечня лабораторных исследований, а также анализа их результатов как изолированно, так и в сочетании с изменениями других лабораторных параметров. Автором были проведены измерения как рутинных

скрининговых клоттинговых тестов гемостаза и концентрации широко используемого «свидетеля» образования фибрина и его деградации – D-димера, так и раннего маркера активации свертывания – фибрин-мономера, а также показателей теста генерации тромбина, являющегося интегральным тестом для оценки гемостатического потенциала плазмы. Аналогичный подход был продемонстрирован в отношении изучения состояния системы гемостаза и выявления её активации у женщин, проходящих лечение в программах ВРТ.

Автором впервые была выявлена статистически значимая связь концентрации фибрин-мономера на позднем сроке гестации с объемом кровопотери при родоразрешении с использованием КС у беременных с ПП и ВП. Также в работе впервые было рассчитано значение cut-off концентрации ФМ для предсказания развития послеродового кровотечения > 1000 мл у пациенток с ПП и ВП после КС.

Отдельно обращает на себя внимание методика анализа информативности использованных лабораторных тестов: автором впервые были применены методы машинного обучения для разработки и валидации на независимой тестовой выборке модели и алгоритма прогнозирования повышения уровня фибрин-мономера у беременных женщин, основанных на измерении тромбинового времени и концентрации D-димера.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором диссертации результатов работы

Представленные в работе данные свидетельствуют об отсутствии выраженной активации свертывания крови у женщин в программах ВРТ на этапе после переноса эмбриона в полость матки, что вносит дополнительный вклад в научный пул представлений о состоянии системы гемостаза в данной группе женщин, является одним из аргументов против необоснованного назначения антитромботической профилактики пациенткам данной группы, а также позволяет рассматривать измерение концентрации ФМ в виде способа

подтверждения или исключения наличия активации системы свертывания крови при подозрении на развитие осложнений беременности.

Показано, что выраженность процессов активации свертывания крови у беременных с развившейся ПЭ обладает высокой степенью межиндивидуальной вариабельности, что обеспечивает возможность идентификации пациенток группы более высокого риска развития осложнений, нуждающихся в дополнительном наблюдении.

Подтверждено, что концентрация ФМ, измеренная, в течение 24 часов после родоразрешения с использованием КС, существенно повышена, что характеризует наличие выраженной активации системы свертывания крови у данных пациенток и является реакцией на поступление больших количеств тканевого фактора в кровотоки. Продемонстрировано, что концентрация фибрин-мономера, измеренная у беременных с ПП и ВП на 36-37 неделе гестации, способна характеризовать не только активность процессов тромбинообразования, но и является прогностическим маркером развития послеродового кровотечения > 1000 мл при родоразрешении с использованием КС, что позволит врачам акушерам-гинекологам проявлять дополнительную и обоснованную настороженность при родоразрешении пациенток данной группы.

Разработанная модель и предложенный прогностический алгоритм повышения концентрации ФМ у беременных, основанный на результатах тестов ТВ и D-димер, позволяет не только обеспечить выявление беременных, количественное измерение концентрации ФМ для которых будет нести наибольшую значимость, но и идентифицировать беременных группы риска в тех медицинских учреждениях, где измерение ФМ еще недоступно. Отдельного внимания также заслуживает значимость самого вектора научного поиска в направлении прогнозирования результатов лабораторных тестов, проведение которых сопряжено с различного рода ограничениями, по уже полученным результатам других лабораторных исследований. Дальнейшее развитие указанного подхода обладает

значительными перспективами в процессах оптимизации назначений лабораторных исследований и сокращения финансовых затрат на их проведение без снижения качества оказания медицинской помощи.

Сформулированные практические рекомендации обладают существенной научно-практической значимостью для врачей клинической лабораторной диагностики, гематологов и акушеров-гинекологов.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Власова В.С. достоверны и обоснованы. Диссертационная работа проведена с соблюдением этических норм научных исследований и одобрена этическим комитетом.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций научной работы обеспечена детальным теоретическим анализом проблемы, репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, достаточным спектром и количеством проведенных лабораторных исследований, а также адекватным анализом полученных данных с использованием современных статистических и математических методов. Используемые в работе подходы полностью отвечают цели и задачам исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и следуют из полученных результатов. Доказанная информативность полученных данных не вызывает сомнений.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

Общая характеристика работы

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из следующих разделов: введение, глава «Обзор литературы», глава «Материалы и методы исследования», глава «Результаты исследования и их обсуждение», заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, приложения. Диссертация изложена на 116 страницах, содержит 11 рисунков и 13 таблиц.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, описаны степень разработанности вопроса, научная новизна, теоретическая и практическая значимость проведенного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы соответствует теме исследования и содержит профессионально выполненный анализ современных представлений о состоянии системы гемостаза как при нормальной, так и при осложненной беременности, а также при использовании ВРТ. Проанализированы литературные данные о современных методах лабораторной диагностики состояния гемостатического потенциала и его составляющих, а также обозначены нерешенные вопросы выявления фактической активации системы свертывания крови «здесь и сейчас». Обзор написан литературным языком и охватывает широкий пласт научных работ и данных по теме исследования.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, подробно сформулирован дизайн исследования и характеристика исследуемых групп, приведены четкие критерии включения/невключения, описаны использовавшиеся лабораторные методики с указанием производителей тест-систем и оборудования, представлены данные о статистических и математических методах, применявшихся при обработке результатов исследования. Исследование выполнено со включением 1170 женщин, из них 69 женщин с бесплодием, получающих лечение в

программах ВРТ, на этапе после переноса эмбриона в полость матки, 86 беременных с развившейся преэклампсией умеренной или тяжелой степени на сроках с 20-й по 40-ю неделю гестации, 11 беременных с полным предлежанием и аномальной инвазией плаценты, родоразрешенных путем кесарева сечения в плановом порядке и 107 женщин с нормальной беременностью на разных сроках гестации. Также была сформирована группа из 897 беременных женщин, результаты обследования которой использовались для разработки и валидации модели прогнозирования повышения концентрации фибрин-мономера. Указанная группа была случайным образом разделена на 2 независимые подгруппы: результаты лабораторных исследований в первой подгруппе использовались для разработки прогностической модели, а результаты лабораторных исследований во второй подгруппе использовались для полноценной валидации полученной модели.

При разработке прогностической модели повышения фибрин-мономера у беременных женщин, автором использованы традиционные методы статистического анализа, соответствующие специфике объекта исследования.

В дальнейшем, по мере расширения ассортимента клинико-лабораторных признаков, характеризующих систему гемостаза, могут быть использованы иные методы медицинской информатики.

Третья глава посвящена представлению и обсуждению результатов исследования. В ней указаны результаты выполненных лабораторных исследований, описаны выявленные статистически значимые различия и корреляционные связи. Установлено, что фибрин-мономер, в сочетании со скрининговыми клоттинговыми исследованиями гемостаза, D-димером и параметрами теста генерации тромбина, предоставляет дополнительную информацию о фактической реализации/отсутствии реализации предсуществующего гемостатического потенциала у беременных с ПЭ, ПП и ВП, а также у женщин в программах ВРТ. Отдельное внимание уделено описанию ситуаций, ассоциированных с изолированным от D-димера

повышением концентрации фибрин-мономера при осложненной беременности. Также в подразделе, посвященном изучению группы беременных с III и VII, впервые выявлена связь концентрации фибрин-мономера на 36-37 неделе гестации с риском развития послеродового кровотечения > 1000 мл, выполнен ROC-анализ, определено пороговое значение концентрации фибрин-мономера и рассчитаны соответствующие значения области под кривой (AUC), чувствительности и специфичности. Отдельный подраздел третьей главы посвящен подробному описанию разработки прогностической модели повышения уровня фибрин-мономера у беременных женщин с использованием методов машинного обучения и дальнейшей валидации указанной модели. Также предложен удобный для использования в практике и интеграции в лабораторные информационные системы алгоритм, позволяющий обеспечить селективность назначения количественного измерения ФМ с целью оценки выраженности активации свертывания и, в совокупности с клиническими данными, своевременность проведения дополнительных исследований и профилактических мероприятий.

Отмечена высокая степень наглядности изложенного материала: все наиболее значимые результаты представлены в виде удобных для восприятия таблиц и рисунков, однако, не всегда были указаны методы статистического анализа.

Обсуждение результатов изложено последовательно, содержит сопоставление полученных результатов с данными литературы и собственные заключения автора.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором, полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования, хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертационной работы.

Автореферат диссертации полностью отражает результаты выполненной работы, раскрывает основные положения проведенного

исследования. Диссертация и автореферат по структуре и оформлению соответствуют требованиям ВАК.

Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической лабораторной диагностики

Значимость диссертационного исследования Власова В.С. определяется тем, что полученные данные расширяют представление о клинико-лабораторной значимости количественного измерения концентрации фибрин-мономера для оценки наличия и степени выраженности активации системы свертывания крови на фоне беременности, а также указывают на необходимость дальнейшего изучения изменений концентрации данного маркера на фоне других осложнений беременности.

Практическая ценность исследования обусловлена разработкой и валидацией на независимой тестовой выборке модели и алгоритма прогнозирования выявления повышенного уровня фибрин-мономера, обеспечивающих таргетность назначения измерения концентрации данного анализа при необходимости оценки степени выраженности активации свертывания крови на фоне беременности.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей клинической лабораторной диагностики, гематологов, акушеров-гинекологов, а также в учебном процессе кафедр клинической лабораторной диагностики.

Результаты научной работы уже внедрены в учебный процесс кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России в виде лекции «Физиология системы гемостаза», семинара «Исследования системы гемостаза», программ постдипломного профессионального образования «Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики» и «Клинические и лабораторные проблемы патологии гемостаза», а также в практику работы клинико-

диагностических лабораторий медицинских организаций Камчатского края, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Акушерство и гинекология».

Замечания и вопросы по работе

Принципиальные замечания по существу самого диссертационного исследования, его дизайну и содержанию автореферата Власова В.С., отсутствуют. Однако, при оформлении диссертации, в частности при анализе результатов исследований не всегда достаточно полно описаны методы статистического анализа, использованные для решения конкретных задач. Имеются орфографические ошибки, в том числе при использовании символов, однако эти небрежности не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Власова Владимира Сергеевича на тему: «Фибрин-мономер как лабораторный маркер активации свертывания крови при беременности», выполненная на кафедре лабораторной медицины с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, под руководством доктора медицинских наук профессора, заслуженного деятеля науки РФ Вавиловой Татьяны Владимировны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – определено клиническое значение лабораторного измерения концентрации фибрин-мономера в оценке активации свертывания крови при нормально протекающей, осложненной беременности и в программах вспомогательных репродуктивных технологий, а также разработан практический алгоритм стратификации беременных женщин на группы с высокой и низкой

вероятностью повышения фибрин-мономера, что имеет существенное значение для клинической лабораторной диагностики и клинической медицины.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Власов Владимир Сергеевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв на диссертацию Власова Владимира Сергеевича заслушан, обсужден и утвержден на совместном заседании кафедр и подразделений:

- кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор Власов Т.Д.);

- кафедра физики, математики и информатики (заведующий кафедрой, к.т.н., Тишков А.В.);

- кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.);

- Отдел биомедицинской статистики Управления научных исследований (заведующий отделом, к.б.н., Вербицкая Е.В.);

- кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор Эмануэль В.Л.)


федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 95 от «08» февраля 2024 г.

Директор Научно-образовательного института биомедицины, Заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор



 Тимур Дмитриевич Власов

Подпись руки заверяю: 
Ведущий документовед
Т.В. Лшеничкова
"01" 03 2024 г.

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru>