

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Власова Владимира Сергеевича на тему
«Фибрин-мономер как лабораторный маркер активации свертывания
крови при беременности»**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
(3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика)**

Главной причиной венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности и родов являются формирующийся гиперкоагуляционный синдром в комплексе с венозным застоем в органах малого таза и нижних конечностях. Риск развития тромбозов глубоких вен увеличивается при этом приблизительно в 5-6 раз по сравнению с небеременными женщинами. В 10 и более раз увеличивается риск ВТЭО у беременных при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Тяжелейшими осложнениями беременности являются эклампсия и преэклампсия (ПЭ), что приводит к смещению гемостатического баланса в сторону прокоагуляции и увеличению риска ВТЭО. Однако, на сегодняшний день не разработаны критерии лабораторной оценки степени выраженности гиперкоагуляции и активации свертывания при ПЭ, позволяющие сделать обоснованное заключение об их наличии и возможной пользе применения препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в данной группе пациенток. Также не решен вопрос о лабораторной оценке и мониторинге системы гемостаза при гиперкоагуляционных состояниях у беременных.

Таким образом, учитывая низкую информативность применения основных методик оценки плазменного гемостаза в группе беременных женщин, актуален поиск лабораторного маркера, измерение уровня которого сможет предоставить достоверную информацию о состоянии активации системы гемостаза «здесь и сейчас». Наибольшим потенциалом в этом отношении обладает измерение концентрации фибрин-мономера (ФМ), который представляет собой ранний маркер активации свертывания и образуется под действием тромбина на молекулу фибриногена при отщеплении от нее фибринопептидов А и В. Предыдущими исследованиями подтверждена клиническая значимость ФМ в качестве фибрин-ассоциированного маркера при диагностике синдрома ДВС.

В связи с вышеизложенным, актуальным становится поиск новых методов и алгоритмов предтестовой стратификации пациенток на группы риска выявления повышенного уровня ФМ с целью проведения последующего прямого измерения концентрации данного биомаркера.

Цель исследования заключается в определении клинико-лабораторного значения измерения концентрации фибрин-мономера методом иммунотурбидиметрии в оценке активации свертывания крови при

нормально протекающей и осложненной беременности, а также в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Автором проведена работа по оценке разработанности проблемы, установлено, что в современной научной литературе не освещены вопросы изменения концентрации ФМ на фоне применения гормональной нагрузки в программах ВРТ, а также у беременных женщин с такими осложнениями как ПЭ, ПП и ВП.

На основании анализа научных публикаций и результатов ранее проведенных исследований были сформулированы задачи исследования:

1. Провести анализ результатов измерения концентраций фибрин-мономера и D-димера у женщин, получающих лечение на раннем этапе реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий.
2. Проанализировать результаты измерения концентраций фибрин-мономера, D-димера и показателей теста генерации тромбина у беременных с развившейся преэклампсией.
3. Проанализировать результаты измерения и определить клиническое значение концентраций фибрин-мономера, D-димера и показателей теста генерации тромбина у беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты на позднем сроке гестации и после проведения кесарева сечения.
4. Разработать прогностическую модель превышения концентрацией фибрин-мономера верхнего предела референтного интервала при беременности с использованием методов машинного обучения и предложить алгоритм применения разработанной модели в лабораторной практике.

Поставленные задачи соответствуют научной новизне и теоретической значимости работы. Впервые проведено комплексное измерение скрининговых клоттинговых тестов системы гемостаза, концентрации D-димера, показателей теста генерации тромбина и концентрации фибрин-мономера у женщин с осложненной беременностью; выполнена сравнительная оценка направленности изменений результатов рутинных клоттинговых тестов системы гемостаза, концентрации D-димера и показателей теста генерации тромбина с ранним маркером активации свертывания – фибрин-мономером при осложненной беременности; впервые выполнены комплексное измерение и анализ результатов скрининговых клоттинговых тестов гемостаза, а также концентраций фибрин-мономера и D-димера у женщин в программах ВРТ; оценено наличие корреляционных связей между результатами проведенных исследований в обследованных группах.

Практическая значимость работы состоит в расширении клинико-лабораторной диагностики, а измерение концентрации ФМ можно

рассматривать как способ раннего выявления гемостатического дисбаланса и активации свертывания.

Для реализации цели исследования и обоснования основных положений автором были использованы анализ литературы, лабораторные методы и методы статистической обработки данных, построение статистических графиков и др.

В исследовании приняли участие 1170 женщин. Взятие крови для проведения исследований и пробоподготовка выполнялись в соответствии с официальными инструкциями к реагентам. Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 12,0 (TIBCO Software Inc.) и MedCalc 20,104 (MedCalc Software Ltd). Исследование проводилось на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат диссертации содержит общую характеристику работы, сведения о новизне, теоретической и практической значимости, положения, основные результаты, выводы исследования и практические рекомендации.

Материалы научного исследования изложены в 8 научных публикациях, включая 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Полученные результаты исследования используются в практической деятельности клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций Камчатского края, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Акушерство и гинекология».

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедры лабораторной медицины и генетики 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».

Вывод: замечаний по оформлению и представлению основных результатов исследования в автореферате нет. Рецензируемая работа представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена научная проблема, имеющая важное значение для проведения лабораторной диагностики системы гемостаза при гиперкоагуляционных состояниях у беременных женщин, особенно в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Рекомендовано использовать измерение концентрации ФМ иммунотурбидиметрическим методом у беременных с преэклампсией, предлежанием и аномальной инвазией плаценты в качестве дополнительного

критерия для оперативного подтверждения/исключения наличия внутрисосудистой активации свертывания крови. Использование измерения D-димера и протромбинового времени, прямого количественного измерения ФМ у беременных с высокой степенью формирования внутрисосудистой активации свертывания крови повысят клиническую пользу лабораторной диагностики.

Автореферат и диссертационная работа соответствуют требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, а Власов Владимир Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. – клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв подготовлен Марченко Татьяной Андреевной, главным научным сотрудником 4 НИЦ ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ), доктором медицинских наук, профессором.

Главный научный сотрудник
4 научно-исследовательского центра
ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский
институт по проблемам гражданской обороны
и чрезвычайных ситуаций МЧС России»
(Федеральный центр науки и высоких технологий),
Доктор медицинских наук, профессор
Марченко Татьяна Андреевна
«07» марта 2024 года



Подпись доктора медицинских наук, профессора
Т.А. Марченко заверяю

Начальник отдела кадров
ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ) «Всероссийский
научно-исследовательский институт по
проблемам гражданской обороны и
чрезвычайных ситуаций МЧС России
(федеральный центр науки и высоких
технологий)»
Чернякова А.Г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России (ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ))
121352 Российская Федерация г. Москва, ул. Давыдовская, д. 7
Тел. +7 (495) 287-73-05
e-mail: vniigochs@vniigochs.ru