

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Иванец Татьяны Юрьевны на диссертационную работу Власова Владимира Сергеевича «Фибрин-мономер как лабораторный маркер активации свертывания крови при беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Власова Владимира Сергеевича посвящена изучению клинико-лабораторной значимости нового селективного маркера активации свертывания - фибрин-мономера (ФМ) в крови беременных женщин как при нормально протекающем гестационном процессе, так и в случае развития ряда осложнений (предлежание или вращение плаценты, преэклампсия).

Во время неосложненной беременности происходят многочисленные изменения в системе гемостаза. Считается, что они необходимы для создания оптимальных условий жизнедеятельности как матери, так и плода. На основании клинических наблюдений и лабораторных исследований беременность и роды рассматриваются как временные протромботические состояния. При этом они направлены на повышение жизнеспособности матери и плода путем уменьшения кровопотери во время родов. Данные изменения затрагивают все звенья системы гемостаза и, при наличии предрасполагающих факторов, ассоциируются с увеличением риска заболеваемости и смертности от тромбозомболических осложнений в течение беременности. Клинически это проявляется в виде рецидивирующих тромбозов, инсультов, инфарктов, тромбозомболии, тромбозомфлебита, привычного невынашивания, внутриутробной гибели плода, отслойки плаценты, задержке внутриутробного развития и т.д.

К числу самых тяжелых осложнений беременности, родов и послеродового периода относится преэклампсия, составляющая одну из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Хорошо известно, что в патогенезе преэклампсии центральную роль играет эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате нарушения

плацентарного васкулогенеза. Считается, что при развитии преэклампсии происходит увеличение риска тромбоэмболических осложнений, однако, механизм изменения гемостатического баланса и активации системы свертывания требует дальнейших исследований с применением современных лабораторных методов, результаты которых отражают активность процессов внутрисосудистого тромбинообразования в настоящий момент времени.

Пациентки с предлежанием и аномальной инвазией плаценты составляют группу высокого риска по развитию кровотечения как во время беременности, так и при родоразрешении. Современная научная литература и клиническая практика насчитывают значительное количество различных исследований и подходов по снижению риска кровотечения и объема кровопотери, однако направленность и диапазон изменений лабораторных параметров системы гемостаза, в том числе, показателей теста генерации тромбина и маркеров активации свертывания, изучен недостаточно.

Фибрин-мономер является ранним маркером активации свертывания, представляет собой промежуточный продукт на пути формирования стабилизированного фибринового сгустка. Одним из важных отличий данного маркера от хорошо себя зарекомендовавшего маркера активации свертывания и фибринолиза – D-димера является минимальное влияние на его концентрацию процессов экстравазальной генерации фибрина. Данный фактор связан с относительно крупным размером молекулы фибрин-мономера по сравнению с D-димером, что затрудняет её прохождение в сосудистое русло из экстравазального пространства. Таким образом, измерение концентрации фибрин-мономера в плазме крови предоставляет информацию исключительно о внутрисосудистой активации свертывания. Кроме того, короткий период полувыведения делает фибрин-мономер ценным маркером мониторинга антикоагулянтной терапии.

Совершенствование лабораторной диагностики в репродуктивной медицине и акушерстве, выявление новых прогностических показателей, которые позволяют адекватно оценивать состояние гемокоагуляции у

беременных женщин, особенно при развитии жизнеугрожающих состояний, преследуют цель оптимизации тактики ведения и профилактики осложнений у таких пациенток, что, в совокупности, и определяет актуальность диссертационной работы Власова В.С.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В представленном исследовании впервые проведена комплексная оценка скрининговых лабораторных параметров системы гемостаза, теста генерации тромбина, уровня D-димера и фибрин-мономера, а также выполнена сравнительная оценка направленности и выраженности изменений указанных показателей у пациенток с осложненной беременностью.

Также впервые выполнена оценка наличия и степени выраженности активации коагуляционной системы у женщин в программе ВРТ на основании измерения концентрации фибрин-мономера, D-димера и скрининговых исследований гемостаза.

На основании анализа результатов обследования 897 беременных женщин с использованием методов машинного обучения автором впервые были разработаны и валидированы на независимой тестовой выборке модель и алгоритм предсказания повышения концентрации фибрин-мономера у беременных на основании уровня D-димера и значения тромбинового времени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные, полученные диссертантом, имеют существенное как теоретическое, так и практическое значение.

На основании проведенного исследования было продемонстрировано, что у женщин, получающих лечение в программах ВРТ, на раннем этапе после переноса эмбриона в полость матки, не наблюдается выраженных процессов активации свертывания крови. Однако, с учетом возможных дополнительных факторов риска, измерение концентрации фибрин-мономера в данной группе пациенток может рассматриваться как способ раннего выявления

протромботического состояния в виде быстрой и массивной активации системы коагуляции в случае наступления беременности и применения поддерживающей гормональной терапии.

Показано, что степень активации системы свертывания крови, оцененная по изменению концентрации фибрин-мономера на фоне развившейся ПЭ позволяет выделить группу пациенток с повышенным риском развития тромбозмболических осложнений, нуждающихся в более тщательном наблюдении.

Использование предложенного автором порогового значения концентрации фибрин-мономера (8,25 мкг/мл) у беременных на 36-37 неделе гестации с предлежанием и вращением плаценты перед оперативным родоразрешением позволяет оценить риски в отношении развития массивного кровотечения (более 1000 мл) и провести своевременные профилактические мероприятия.

Разработанные автором модель и алгоритм прогнозирования повышения концентрации фибрин-мономера могут использоваться для проведения автоматизированного и целенаправленного поиска пациенток с высоким риском активации свертывания крови, что позволит оптимизировать подход к назначению лабораторных исследований и повысить качество ведения данной группы пациенток.

Результаты научной работы 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», а также в практику работы клинко-диагностических лабораторий медицинских организаций Камчатского края, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Акушерство и гинекология».

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

Диссертационное исследование выполнено с соблюдением правил проведения научных исследований, этических принципов и норм. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Достоверность результатов и научная новизна определяется достаточным объемом клинических данных (в исследование было включено 1170 пациенток, которые составили 5 обследуемых групп), выбором современных лабораторных методов исследования системы гемостаза, в том числе интегральных, а также статистическим и математическим анализом полученных результатов с применением соответствующего программного обеспечения.

В соответствии с полученными результатами автором логично сформулированы выводы и практические рекомендации, предложены критерии использования определения уровня фибрин-мономера в крови беременных при различных акушерских осложнениях с целью ускоренного лабораторного подтверждения/исключения внутрисосудистой активации свертывания.

Результаты диссертационного исследования и основные положения работы были неоднократно представлены и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Оценка содержания, завершенности и оформление диссертации

Диссертация Власова Владимира Сергеевича изложена в традиционном стиле на 116 страницах, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей

разработки темы и библиографического указателя, включающего 253 источника (22 отечественных и 231 зарубежных). Работа иллюстрирована 11 рисунками и 13 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, охарактеризованы ее новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту, личный вклад автора.

Обзор литературы в должной мере отражает современное состояние проблемы, акцентирует внимание на требующих разрешения вопросах, обосновывает содержание и логику исследования. Представлены современные научные данные о состоянии системы гемостаза при самопроизвольной неосложненной беременности, при преэклампсии, при предлежании и вращении плаценты, а также при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, оценены возможности использования искусственного интеллекта, машинного обучения и анализа больших массивов данных лабораторного обследования в акушерстве.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлена клиническая характеристика пациентов - 1170 женщин, из которых были сформированы следующие группы: группа 1 – 69 женщин с бесплодием, получающих лечение в программах ВРТ; группа 2 – 86 беременных женщин с развившейся преэклампсией; группа 3 – 11 беременных женщин с полным предлежанием и аномальной инвазией плаценты, родоразрешенных путем операции КС; группа 4 – 107 женщин с неосложненной самопроизвольной беременностью на разных сроках гестации (контрольная группа). Также диссертантом была сформирована группа 5 ($n = 897$), случайным образом подразделенная на обучающую и тестовую выборки для разработки модели и алгоритма повышения концентрации фибрин-мономера у беременных. Описаны методы лабораторной диагностики, а также статистические и математические методы обработки полученных результатов.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований и их обсуждению. Представлены результаты измерения и сравнительной оценки рутинных клоттинговых исследований гемостаза, концентраций D-димера и фибрин-мономера, а также параметров теста генерации тромбина у беременных с преэклампсией, предлежанием и вращением плаценты, а также у пациенток, получающих лечение в программах ВРТ, с таковыми, полученными у пациенток в физиологической неосложненной беременности. Результаты изложены последовательно, четко, наглядно, аргументированы в достаточной степени, статистический анализ выполнен и представлен корректно. При обсуждении автором подробно проанализированы полученные данные, проведено сопоставление с результатами зарубежных и отечественных исследователей.

Завершает главу 3 раздел с подробным описанием создания модели и алгоритма прогнозирования повышения концентрации фибрин-мономера с использованием методов машинного обучения. Автором выполнена качественная работа по поиску базового вида модели и её оптимизации. Также, для повышения аналитических характеристик всего подхода и облегчения работы с моделью, автором предложен четкий алгоритм действий в клинических ситуациях, ассоциированных с возможным повышением уровня фибрин-мономера на фоне беременности.

В заключении автор обобщает все приведенные выше результаты, анализирует и обсуждает полученные данные с точки зрения современных тенденций, формулирует собственное мнение о дальнейших перспективах разработки темы.

Выводы диссертации научно обоснованы, логичны и вытекают из результатов исследования, адекватны поставленной цели и задачам научной работы.

Практические рекомендации сформулированы четко, имеют адресный характер, содержат конкретные предложения и являются актуальными для практического здравоохранения.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы, позволяет судить об основных результатах, полученных автором, раскрывает научную новизну, выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку рецензируемой работы нет.

В порядке дискуссии хотелось бы услышать ответы диссертанта на следующие вопросы:

1. Планируете ли Вы в дальнейшей работе оценить влияние наступления беременности в циклах ВРТ на уровень фибрин-мономера? Подобные данные могли бы быть полезны с учетом изменений гормонального фона у пациенток с индуцированной беременностью (более выраженных, чем при наступлении спонтанной беременности), а также из-за возможного манифестирования синдрома гиперстимуляции и необходимости назначения и мониторинга антикоагулянтной терапии?
2. Группа беременных с преэклампсией оценивалась без разделения по сроку манифестации на раннюю (до 34 недель) - позднюю (после 34 недель) преэклампсию или по тяжести состояния на умеренную и тяжелую. Как Вы считаете, при разделении пациенток на группы в зависимости от классификации данного осложнения, были бы выявлены различия по уровню фибрин-мономера?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Власова Владимира Сергеевича «Фибрин-мономер как лабораторный маркер активации свертывания крови при беременности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача - определение клинико-лабораторного значения количественного

измерения уровня фибрин-мономера у беременных с преэклампсией, предлежанием и аномальной инвазией плаценты, а также у женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий, что имеет существенное значение для клинической лабораторной диагностики и медицины в целом.

По своей актуальности, новизне, практической и теоретической значимости, методическому уровню и объему выполненных исследований работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., а ее автор, Власов Владимир Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент

заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

 – Иванец Татьяна Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук Иванец Татьяны Юрьевны заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России кандидат медицинских наук



Павлович С. В.

« 22 » февраля 2024г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, телефон: +7 (495) 531-44-44, e-mail: t_ivanets@oparina4.ru