

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Николаевой Марии Геннадьевны на диссертационную работу Власова Владимира Сергеевича на тему: «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 исследования**

Период беременности связан со значительными изменениями гемостатических реакций и сдвигом баланса в сторону процессов коагуляции. С одной стороны, физиологические изменения в системе свертывания крови во время беременности являются адаптивными механизмами, направленными на предотвращение кровотечения во время имплантации трофобласта, обеспечение ламинарного тока крови в межворсинчатом пространстве, а также на предотвращение массивного кровотечения во время родов и послеродовом периоде. С другой стороны, предрасполагают к развитию тромбозов и другим клиническим проявлениям гемостатического дисбаланса. Необходимо отметить, что все жизнеугрожающие состояния в акушерстве, определяющие показатели материнской заболеваемости / смертности сопряжены с дисбалансом гемостатических реакций. Как известно, антенатальный и послеродовый периоды - доказанные факторы риска развития венозных тромбозов (ВТЭО), с частотой в 4—50 раз выше по сравнению с небеременными женщинами. Акушерские кровотечения являются одними из лидеров среди причин материнской смертности, перманентно занимая второе-третье место после акушерской эмболии и преэклампсии. В настоящее время в качестве основных причин акушерского кровотечения рассматривается преждевременная отслойка нормально

расположенной плаценты, предлежание плаценты (ПП) и аномальная инвазия (врастание) плаценты (ВП), частота которых возросла в 1,5 раза за последние 10 лет и составляет до 5-7 случаев на 10 тысяч родов. Патогенез преэклампсии, особенно ранней, характеризуется тесной связью активации системы комплемента и развития воспалительных процессов с запуском процессов сосудисто-тромбоцитарного и активацией коагуляционного гемостаза как на локальном уровне, так и в системном кровотоке, коррелирующих с эпизодами отслойки плаценты и ВТЭО.

В настоящее время в Российской Федерации 1-2% вынашиваемых беременностей наступает в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), определяющих различную степень вмешательства в гемостатическое равновесие. Однако, по заключению специалистов, гормональная нагрузка в протоколах ВРТ может 10-кратно повышать риск развития ВТЭО по сравнению с небеременными женщинами и в 100 раз увеличивать риск ВТЭО при развитии синдрома гиперстимуляции яичников.

При этом существует определенный парадокс — несмотря на тесную связь тяжелых акушерских осложнений с нарушением гемостатического баланса, объем лабораторных тестов по исследованию системы гемостаза, регламентируемых порядком 1130Н, крайне ограничен; при решении вопроса о необходимости проведения тромбопрофилактики, беременность не рассматривается как самостоятельный фактор тромбогенного риска; а при диагностике и лечении акушерских кровотечений используют диагностические подходы, выработанные в результате изучения массивной кровопотери при политравме. Отдельно необходимо отметить практически полное отсутствие научной литературы, описывающей состояние гемостатического баланса у беременных с ПП и ВП до и после родоразрешения.

До настоящего времени нерешенной проблемой клинико-лабораторной практики остается отсутствие надежного лабораторного маркера для оценки состояния активации системы свертывания у женщин, проходящих лечение в

программах ВРТ и у беременных с осложненным антенатальным и постнатальным периодами. Широко используемый в практике маркер исключения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии – D-димер, теряет свою эффективность на фоне применения его у беременных женщин, с учетом специфики его изменений на фоне гестационного процесса. В данной связи большими перспективами обладает новый маркер активации свертывания – фибрин-мономер, не являющийся продуктом разрушения фибрина и обладающий стабильной концентрацией на фоне течения неосложненной беременности. Отсутствие работ по определению фибрин-мономера у женщин в программах ВРТ и при осложненном течении гестации определяет бесспорную актуальность и востребованность диссертационного исследования, выполненного Власовым Владимиром Сергеевичем.

**Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Безусловную новизну в диссертационной работе представляют сведения по комплексной оценке результатов измерения как рутинных скрининговых тестов гемостаза, так и маркеров активации свертывания (D-димер и фибрин-мономер), а также параметров теста генерации тромбина у беременных с преэклампсией, предлежанием и вращением плаценты, а также рутинных клоттинговых исследований гемостаза, D-димера и фибрин-мономера у женщин после переноса эмбриона в программах ВРТ.

Приоритетными в диссертации Власова В.С. являются данные, свидетельствующие о возможности практического применения показателей фибрин-мономера для предсказания развития акушерских осложнений, а именно:

– диссертантом установлено, что при значении уровня фибрин-мономера, измеренного на 36-37 неделе гестации, более 8,25 мкг/мл (точка cut-off) риск развития послеродового кровотечения в объеме более 1000 мл у

пациенток с предлежанием и вращением плаценты после оперативного родоразрешения прогнозируется в 89% случаев.

– на основе результатов определения уровня фибрин-мономера в различных клинических группах определено, что повышение концентрации фибрин-мономера на фоне преэклампсии более 10,8 мкг/мл может служить дополнительным критерием активации свертывания крови, оценки антенатального и постнатального риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, что является предпосылкой для рассмотрения вопроса об использовании антикоагулянтной терапии в выделенной когорте пациенток.

Итогом многомерной статистической обработки результатов лабораторных тестов и интегрального математического анализа является разработанная и валидированная на независимой выборке автором модель и алгоритм действий при клинических ситуациях, ассоциированных с возможным повышением уровня фибрин-мономера на фоне беременности, основанный на проведении широкодоступных в клиничко-лабораторной практике тестов - тромбинового времени и D-димера.

Все поставленные диссертантом задачи исследования выполнены, цель достигнута. Основные научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы исходя из результатов исследования достаточного количества образцов. Статистическая и математическая обработка полученных данных выполнена корректно. Выводы диссертационного исследования логичны и в полной мере отражают полученные результаты.

### **Достоверность и апробация результатов**

Достоверность и обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных и представленных в диссертации Власова В.С., не вызывают сомнений и обусловлены:

Во-первых, дизайном исследования – двуцентровое, ретроспективно-проспективное наблюдательное, позволяющее реализовать задачи, поставленные соискателем.

Во-вторых, достаточным количеством объектов исследования. В диссертационную работу включено 1170 женщин в составе 5 клинических групп в соответствии с поставленными задачами.

В-третьих - избранные соискателем методы лабораторного обследования современны, выполнены в специализированных учреждениях на сертифицированном оборудовании. Количество лабораторных тестов в группах исследования составляет около 5 тысяч, что свидетельствует о достоверности, корректности и репрезентативности полученных результатов.

В-четвертых - автором использованы соответствующие характеру распределения изучаемых признаков и величин методы статистического анализа, выполненные с помощью статистических пакетов программ Microsoft Excel, Statistica 12.0 (TIBCO Software Inc.) и MedCalc 20.104 (MedCalc Software Ltd).

Работа проведена с соблюдением правил проведения научных исследований, этических принципов и норм. Результаты диссертационного исследования и основные положения работы представлены и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных 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.

Публикации полностью отражают основные результаты диссертационного исследования.

### **Теоретическая и практическая значимость научных результатов**

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о диагностике нарушений в системе гемостаза при физиологическом течении беременности и развитии акушерских осложнений.

В работе продемонстрировано, что у женщин в программах ВРТ после переноса эмбриона в полость матки значимая активация системы коагуляции отсутствует. У беременных с ПЭ выраженность процессов активации свертывания крови и изменения концентрации ФМ характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью. При этом, анализ взаимообуславливающих концентраций ФМ и D-димера позволяет предположить длительность инициации активации свёртывания.

Продемонстрировано, что после оперативного родоразрешения пациенток с предлежанием и вращением плаценты уровень ФМ увеличен в 100% случаев. При этом, в случае вращающейся плаценты уровень ФМ имеет многократное (>15 раз) превышение значения медианы относительно границы референтного интервала для общей популяции. Научно обосновано, что повышение уровня ФМ ассоциировано не только с риском тромботических эпизодов, но, при измерении на 36-37 неделе гестации, может выступать в роли прогностического маркера развития послеродового кровотечения в объеме более 1000 мл при оперативном родоразрешении беременных с предлежанием и вращением плаценты.

Практическую значимость для лабораторной службы имеет предложенный автором прогностический алгоритм повышения концентрации ФМ у беременных, основанный на результатах измерения тромбинового времени и концентрации D-димера. Также, результаты диссертационного исследования Власова В.С. представляют практический интерес для врачей акушеров-гинекологов и гематологов, включающий возможность:

– стратификации пациенток в группу риска развития тромбозмболических осложнений по результатам исследования фибрин-мономера у пациенток с реализованной преэклампсией;

– стратификации пациенток в группу риска развития акушерских кровотечений более 1000 мл в случае предлежания и вращающейся плаценты при показателе уровня фибрин-мономера более 8,25 мкг/мл.

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» 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».

#### **Личное участие автора в разработке научной проблемы**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку научной гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, формулировка цели и задач, разработка дизайна исследования проводились совместно с научным руководителем. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, подготовка образцов биоматериала и проведение большей части лабораторных исследований, обобщение и статистическая обработка данных, написание и оформление рукописи диссертации выполнены диссертантом лично.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом**

Диссертация Власова Владимира Сергеевича построена по традиционной схеме в соответствии с основными требованиями по

оформлению диссертационных работ. Диссертация является завершенной работой, изложенной литературным языком на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 11 рисунками, состоит введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и приложения. Список литературы включает 253 источника (22 отечественных и 231 зарубежный источник).

Во введении представлено обоснование актуальности темы диссертационной работы, степень разработанности проблемы другими исследователями, определены цели и задачи работы. Практическая и теоретическая значимость четко обоснованы и сформулированы.

Глава «Обзор литературы» посвящена анализу отечественных и зарубежных публикаций по освещаемой проблеме изменений и активации системы свертывания на фоне неосложненной беременности, у женщин, получающих лечение в программах ВРТ, а также у женщин, беременность которых осложнена развитием ПЭ, ПП и ВП. Подробно раскрыта тема сложности применения наиболее распространенных лабораторных тестов и маркеров для оценки состояния системы свертывания и выявления её активации на фоне беременности. Также представлен анализ литературы по вопросу возможностей использования искусственного интеллекта, машинного обучения и анализа больших данных в оценке состояния гемостаза у беременных.

В главе «Материалы и методы исследования» автором представлено подробное описание клинического материала, объем которого составил 1170 женщин, характеристика сформированных групп обследуемых, подробный план работы, а также объем выполненных исследований, соответствующий поставленным задачам. Используемые в диссертации методы представляют собой необходимый набор высокотехнологичных методов лабораторной



диагностики, а также комплекс современных статистических и математических методов обработки данных.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» автор приводит анализ полученных данных по измерению и сравнительной оценке показателей скрининговых клоттинговых исследований гемостаза, концентраций D-димера и ФМ, а также показателей теста генерации тромбина в обследованных группах.

Автором доказано, что, несмотря на значительные изменения гормонального фона у женщин в процессе реализации программ ВРТ, в данной группе не отмечено лабораторных признаков развития активации свертывания, повышения уровня ФМ и кумуляции D-димера, что характеризует необходимость персонифицированного подхода при оценке необходимости назначения данным пациенткам антикоагулянтной профилактики.

На основании данных, полученных в группе беременных с ПЭ, автором установлено, что медиана концентрации ФМ не выходила за границы референтного интервала для общей популяции, однако у четверти беременных с ПЭ уровень ФМ многократно превышал верхний предел референтного интервала. На этом фоне только в половине случаев указанное повышение ФМ сопровождалось повышением концентрации D-димера и выходом её за пределы референтного интервала, что является признаком выраженности процессов активации свертывания. Автором также приведены данные о результатах измерения теста генерации тромбина у беременных с ПЭ, характеризующих сохранение нормального общего гемостатического потенциала с признаками некоторого увеличения и более медленной реакцией на активацию свертывания.

Автором установлено, что концентрация ФМ и D-димера у беременных с ПП и ВП до КС значимо повышена по сравнению с нормальной беременностью, что характеризует наличие активации системы свертывания крови в том числе на фоне клинических проявлений кровоточивости.

Автором рассчитано пороговое значение концентрации ФМ, измеренной на позднем сроке гестации, в отношении развития послеродового кровотечения более 1000 мл после КС у беременных с ПП и ВП. Пороговое значение характеризовалось высокими значениями чувствительности, специфичности и площади под кривой. На основании анализа результатов измерения параметров теста генерации тромбина у пациенток с ПП и ВП как до, так и после КС было выявлено сохранение адекватного гемостатического потенциала даже после кровопотери в процессе родоразрешения.

На основании проведенного анализа и применения методов машинного обучения разработаны, валидированы и обоснованы к применению модель и алгоритм прогнозирования повышения концентрации ФМ у беременных женщин с использованием результатов измерения тромбинового времени и D-димера.

В заключении автором представлен последовательный анализ диссертационной работы, описание изменений системы гемостаза и её активации у включенных в исследование женщин, а также описаны перспективы дальнейшей разработки темы исследования с использованием полученных результатов. Обсуждение полученных результатов и сопоставление их с данными мировой литературы логично приводит к выводам диссертации.

Диссертационная работа заканчивается пятью выводами, практическими рекомендациями и перспективами дальнейшей разработки темы, которые корректны, научно обоснованы и логично завершают работу.

Список литературы и оформление соответствует действующим правилам и ГОСТу.

Автореферат написан согласно требованиям ВАК Минобразования РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты.

#### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Работа Власова Владимира Сергеевича оставляет хорошее впечатление. Содержание диссертации, ее оформление, характер изложения материала

соответствуют всем установленным критериям. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. Однако в ходе обсуждения работы соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Уважаемый Владимир Сергеевич! На сегодняшний день маркером, предсказывающим высокую вероятность акушерского кровотечения, является показатель концентрации фибриногена менее 2 г/литр. Скажите, пожалуйста, в Вашей работе проводился корреляционный анализ показателей концентрации фибриногена и фибрин-мономера?

2. Согласно результатам Вашего исследования, уровень фибрин-мономера, превышающий значения более 8,25 мкг/мл определяет риск развития послеродового кровотечения в объеме более 1000 мл у пациенток с предлежанием и вращением плаценты. Как это соотносится с утверждением о том, что ФМ является ранним маркером активации свертывания? То есть его повышение должно ассоциироваться с развитием тромбоза, а не кровотечения.

3. Чем определен выбор метода символьной регрессии для поиска модели прогнозирования повышения концентрации фибрин-мономера у беременных женщин?

Предложенные вопросы, возникшие в ходе изучения работы, ни в коей мере не умаляют значимости и достоинств проведенного исследования.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Власова Владимира Сергеевича на тему: «Фибрин-мономер как лабораторный маркер активации свертывания крови при беременности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научной квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи, направленной на определение и представление клинического значения лабораторного измерения концентрации фибрин-мономера у женщин с нормальной беременностью, женщин в программах ВРТ на раннем этапе после переноса эмбриона в полость матки, а также у женщин, чья беременность была

осложнена развитием преэклампсии, предлежанием и вращением плаценты, что имеет существенное значение для клинической лабораторной диагностики и медицины в целом.

По актуальности выбранной темы, поставленным задачам, научной новизне и значимости полученных результатов, обоснованности научных выводов диссертационная работа Власова В.С. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор, Власов Владимир Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

#### **Официальный оппонент**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«19» февраля 2024г.



Николаева Мария Геннадьевна

Подпись д.м.н. Николаевой М.Г. заверяю  
кандидат медицинских наук,  
Ученый секретарь Ученого Совета  
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России



Н.М. Михеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес организации: 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40  
Телефон: +7 903 996-29-00  
Адрес электронной почты: nikolmg@yandex.ru