

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Старцевой Ольги Николаевны «Интегральная оценка системы плазменного гемостаза на основе метода тромбодинамики в клинической практике», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность диссертационного исследования

На фоне возрастающей значимости тромботических и геморрагических осложнений при разнообразных патологических состояниях и ситуациях риска, поиск методов, способных интегрально оценивать тромботический потенциал плазмы крови и, соответственно, вероятность развития осложнений, а также разработка критериев эффективного использования этих методов в рутинной клинической практике представляются исключительно актуальными задачами. В настоящее время для выявления факторов и степени тромботического риска у пациентов различного профиля используется целый ряд лабораторных параметров, при этом четкие показания к применению большинства из них в тех или иных клинических случаях до сих пор отсутствуют. Среди них – концентрация в плазме крови фибриногена и D-димера, количество и уровень активации тромбоцитов, протромбиновое время, МНО, АПТВ. Возможности этих тестов ограничены в оценке гиперкоагуляционных расстройств плазменного гемостаза и эффективности антикоагулянтной терапии. Управление тромботическими рисками нуждается в разработке эффективных алгоритмов оценки состояния системы гемостаза на основе информативных показателей, в том числе, с использованием интегральных методов выявления гемостазиологического дисбаланса.

Диссертационная работа Старцевой О.Н., с одной стороны, затрагивает фундаментальные вопросы функционирования гемостаза как сложной саморегулирующейся биологической системы, а, с другой стороны, предлагает клинически значимый лабораторный инструмент для интегральной оценки ее активности. В своей работе автор исходит из современных представлений о свертывании крови как пространственно-временном, автоволновом процессе, в котором плазма рассматривается как активная среда, способная к генерации волн свертывания и формированию стабильных структур. Именно этот концептуальный

подход лег в основу метода тромбодинамики, моделирующего рост фибринового сгустка от локального источника тканевого фактора.

Актуальность темы диссертационного исследования Старцевой О.Н. не вызывает сомнений и определяется необходимостью установления клинической значимости теста тромбодинамики (ТТД) как метода лабораторной диагностики состояния системы гемостаза у пациентов с высоким риском развития тромботических или/и геморрагических событий.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Старцевой О.Н. представляет собой завершенное исследование с обоснованием практической и научной значимости полученных результатов и выполнена на высоком научно-методическом уровне. Цель исследования логично вытекает из актуальности и степени разработанности темы, а четко сформулированные задачи адекватно отражают способы ее достижения. Сформированная и зарегистрированная база данных пациентов позволила автору создать группы обследованных лиц и контроля, необходимые и достаточные для решения поставленных задач. Дизайн исследования логично вытекает из его цели и позволяет дать всестороннюю оценку состояния плазменного гемостаза у пациентов различного профиля.

В работе использован обширный перечень современных лабораторных методов, позволяющий получить достоверные результаты. Кроме общепринятых методов оценки состояния гемостаза, автором представлены данные о значимости показателей ТТД и его возможностей в оценке состояния плазменного гемостаза и эффективности анти тромботической терапии. В диссертационном исследовании были использованы современные подходы к статистическому анализу, что в совокупности с репрезентативной выборкой обследованных лиц и значительным объемом проведенных лабораторных исследований позволило обеспечить доказательность результатам, выводам, рекомендациям и научным положениям, сформулированным автором.

Результаты диссертационного исследования были представлены в докладах на многочисленных отечественных и международных конференциях, симпозиумах, конгрессах. По теме диссертации опубликованы 32 печатные работы, в том числе,

11 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Зарегистрирована база данных «Мониторинг антитромботической терапии интегральным методом тромбодинамика у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля». Подготовлены методические рекомендации «Исследование тромбодинамики в венозной крови – интегральный метод оценки состояния системы гемостаза: основы обеспечения контроля качества и применение в клинической практике».

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, основаны на использовании современных методологических и методических подходов к получению и анализу результатов диссертационного исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач и достижении цели исследования, и являются полностью обоснованными.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Достоверность результатов исследования обеспечена тщательным выбором объектов исследования, большим количеством экспериментальных и клинических данных, а также детальным анализом результатов с использованием современных методов статистической обработки. Все результаты исследования представлены и обсуждены на научных конференциях с участием специалистов и опубликованы в рецензируемых российских и зарубежных изданиях.

Научные положения, выводы, практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на достаточном клиническом и экспериментальном материале. Дизайн исследования включал использование современных лабораторных методов обследования пациентов, разработку и валидацию ТТД относительно «золотого стандарта» при выявлении гиперкоагуляционного статуса – метода определения анти-Ха активности, а также проведение модельных экспериментов. Исследование выполнено как ретроспективный анализ, включающий экспериментальную (обеспечение стандартизации метода) и клиническую (оценка информативности и прогностической значимости теста у пациентов высокого риска) части. Необходимо отметить как положительный момент хорошее сочетание экспериментальной и

клинической частей исследования, что не всегда удастся выдержать в работах по клинической лабораторной диагностике.

В рамках диссертационной работы проведено более 9500 исследований методом тромбодинамики и порядка 3500 измерений с помощью точечных тестов, сформирована и зарегистрирована электронная база данных с информацией о 1300 пациентах, выполнена валидация параметров ТТД относительно результатов определения анти-Ха-активности в группе из 140 пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ), использованы современные статистические методы, включая дисперсионный анализ, непараметрические тесты, ROC-анализ для определения пороговых значений скорости роста сгустка.

В результате исследования были получены новые данные об аналитической надежности метода тромбодинамики при использовании в рутинной лабораторной практике. Выявлены факторы преаналитического этапа (температурный режим и транспортировка проб крови), серьезно влияющие на результаты теста и способные стать причиной ложного заключения о наличии гиперкоагуляции. Валидация ТТД относительно определения анти-Ха активности показала хорошую согласованность полученных результатов, что свидетельствует об эффективности метода тромбодинамики, в том числе, при мониторинге и контроле терапии НМГ.

Установлена связь основного параметра ТДТ, скорости роста сгустка, с гиперкоагуляционными сдвигами плазменного гемостаза. Предложен и научно обоснован новый информативный инструмент оценки гемостатического потенциала на основе параметров интегрального теста тромбодинамики. Показана диагностическая значимость пороговых значений скорости роста сгустка, равных 37,1 мкм/мин – при выявлении протромботической направленности плазменного гемостаза, и 21 мкм/мин – при оценке эффективности антикоагулянтной терапии в случае применения лечебных доз НМГ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Диссертационная работа Старцевой О.Н. содержит выводы и положения, имеющие большое значение для развития теоретических основ выбранного автором научного направления. В результате проведенного исследования показаны преимущества использования интегральной оценки состояния плазменного звена

гемостаза на основе ТТД в целом ряде клинических ситуаций, характеризующихся повышенным риском тромбообразования. Определены основные принципы применения ТТД, позволяющие обеспечить его высокую эффективность и аналитическую надежность. Разработаны критерии назначения ТТД с целью получения информативных данных о направленности гемостатических сдвигов в системе гемостаза у пациентов различного профиля.

Особую ценность данной работы представляет то, что Старцевой О.Н. детально изучены и количественно описаны факторы преаналитического этапа, влияющие на результаты ТТД; показано, что нарушение этих условий может имитировать гиперкоагуляцию. Проведена клиническая верификация метода тромбодинамики и показано соответствие его аналитических характеристик данным производителя, что особенно важно в условиях ограниченной информации по стандартизации глобальных тестов гемостаза. Создана крупная клиничко-лабораторная база данных, зарегистрированная как объект интеллектуальной собственности, которая уже использована автором для выявления предиктивных свойств параметра скорости роста сгустка и может служить основой для последующих исследований. Получены интересные данные о высокой частоте гиперкоагуляции у пациентов с болезнями системы кровообращения, особенно у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, при ограниченной информативности таких традиционных маркеров, как активность факторов VIII и Виллебранда, что подчеркивает большое значение интегральной оценки плазменного гемостаза. В целом, работа Старцевой О.Н. демонстрирует глубокое понимание автором фундаментальных механизмов свертывания крови и их связи с различными лабораторными показателями.

Практическая значимость диссертации очевидна: предложены конкретные алгоритмы внедрения ТТД в лабораторную практику, включая процедуры верификации и контроля качества, сформулированы показания к назначению теста в клинической практике (пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений, сложные клинические случаи, подбор доз антитромботической терапии). Показана связь параметра V с клиническими исходами – развитием тромботических и геморрагических осложнений, в результате чего определены пороговые значения 37,1 и 21,0 мкм/мин для различных категорий пациентов, позволяющие рассматривать ТТД как инструмент индивидуализированного подбора

антитромботической терапии. Важно отметить, что многие из полученных автором результатов уже внедрены в практическую деятельность ряда медицинских учреждений и представлены в виде методических документов.

Объем и структура диссертации

Структура диссертации «Интегральная оценка системы плазменного гемостаза на основе метода тромбодинамики в клинической практике» традиционна. Работа представлена на 248 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: главы, включающие обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований (4 главы), заключение, а также выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложение. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 54 рисунками. Список литературы включает в себя 270 источников, из которых 179 отечественных и 91 зарубежных.

В разделе «Введение» автор дает обоснование актуальности темы исследования на основе анализа публикаций, содержащих результаты оценки системы гемостаза с помощью интегрального метода тромбодинамики. В соответствии с актуальностью сформулирована цель исследования и задачи, необходимые для ее достижения, и, как результат работы, – положения, выносимые на защиту. Автором описана новизна, теоретическая и практическая значимость проведенного исследования.

В главе «Обзор литературы» автором представлен глубокий анализ данных о современном состоянии диагностики системы гемостаза. Важной составляющей обзора литературы является описание интегральных методов оценки системы гемостаза. Широта охвата публикаций по теме диссертации свидетельствует о глубокой осведомленности автора о современном состоянии научной проблемы. Совокупность данных обзора литературы подтверждает актуальность выбранной автором темы исследования.

В главе «Материалы и методы» представлено описание групп обследованных пациентов, а также лабораторных методов исследований. Дана подробная характеристика преаналитического этапа и используемых в работе методов оценки плазменного гемостаза. Подробно представлен раздел статистического анализа полученных данных.

В третьей главе описана экспериментальная часть собственных исследований с использованием моделей плазм для стандартизации метода тромбодинамики в клинической практике. Главы 4-6 содержат результаты клинико-лабораторных исследований в различных группах пациентов, на основании которых была сформирована и зарегистрирована обширная база данных. Это, несомненно, обеспечило высокий уровень репрезентативности и надежности полученных результатов и выводов. Автором также проведен анализ тромботической готовности у пациентов высокого риска развития тромботических событий с оценкой прогностической значимости метода тромбодинамики.

В заключении диссертационной работы автором обобщены полученные результаты, представлены предложения по их использованию в практических целях, а также намечены перспективы дальнейшего развития данного научного направления. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и могут способствовать оптимизации диагностики состояния тромботической готовности у пациентов с высоким риском развития тромботических событий.

Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, изложен последовательно, хорошо иллюстрирован.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Старцевой О.Н. нет. В результате ознакомления с работой возникли следующие вопросы к автору:

1. Правильно ли позиционировать тест тромбодинамики как метод, который оценивает «потенциал системы гемостаза», или на самом деле он оценивает уже реализацию этого потенциала в конкретный момент времени, что как раз в большей степени может заинтересовать врача? Может лучше говорить о том, что ТТД показывает «направленность» изменений гемостаза, или характеризует «интегральную активность» системы гемостаза в данный момент (может быть, «динамический потенциал»)? Для врача понятие «потенциал», наверное, не очень

убедительно, как и фактор риска – ему желательно иметь более четкое представление о перспективах пациента.

2. Необходим ли учет наследственных факторов риска у пациента при оценке результатов ТТД и последующих рекомендациях для лечащего врача? Проводились ли Вами исследования в этом направлении, или может быть данные литературы по особенностям использования ТТД у лиц с тромбофилией?

3. К подпункту 6.2 Главы 6. «Анализ клинических исходов», рис.42 (в автореферате – рис.10). С чем связан значительный разброс по показателю V в основной группе (без тромбозов и геморрагий)? Видно, что есть лица, у которых V выше верхнего порога в группе с тромбозами, а есть и те, у кого V ниже нижнего порога в группе с кровотечениями. И что Вы рекомендуете делать врачу при обнаружении таких отклонений – проводить дополнительные исследования (какими методами?) или сразу бить тревогу и проводить коррекцию гемостаза?

4. Достаточно ли оценки состояния только плазменного звена гемостаза с помощью ТТД у пациентов с факторами риска тромбоза или перенесших тромбоз? Какие лабораторные методы представляются Вам перспективными при использовании вкупе с ТТД, в частности, при первичной профилактике тромбозов в группах риска?

5. Возможно ли в перспективе устранение факторов, препятствующих более широкому использованию ТТД в клинических целях (направление проб из других учреждений)? Не каждое ЛПУ имеет возможности для проведения ТТД у себя, а транспортировка или направление самого больного (особенно в сложных случаях) не всегда возможны. Или все-таки более перспективным является оптимизация ТТД и внедрение его «на местах» для использования в качестве диагностикума «у постели больного»?

Заключение

Диссертационная работа Старцевой Ольги Николаевны, выполненная при научном консультировании заслуженного деятеля науки РФ доктора медицинских наук профессора Вавиловой Татьяны Владимировны, представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является законченной самостоятельно

выполненной научно-квалификационной работой, в которой успешно решена актуальная научная проблема по разработке и обоснованию принципов интегральной оценки системы плазменного гемостаза методом тромбодинамики, показана его прогностическая значимость в отношении тромботических и геморрагических осложнений у пациентов различного профиля, что имеет важное значение для клинической лабораторной диагностики, создавая основу для персонализированной антитромботической терапии и открывая широкие перспективы для исследований в системе плазменного гемостаза.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности результатов соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней») (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Старцева Ольга Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

Биолог Вирусологического центра
СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»
доктор биологических наук



Капустин С.И.

«20» мая 2026 года

Подпись д.б.н. Капустина С.И. заверяю:

ВРИО главного врача СПб ГБУЗ
«Городская клиническая больница №31»
доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ



Рывкин А.Ю.

197110, г. Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 3.
Тел: 8-812-246-00-24

E-mail: b31@zdrav.spb.ru, сайт <http://spbsverdlovka.ru>

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница № 31»

Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга