

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории клинико-диагностической централизованного научно-клинического лабораторного отдела консультативно-диагностического центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сомоновой Оксаны Васильевны на диссертационную работу Старцевой Ольги Николаевны на тему «Интегральная оценка системы плазменного гемостаза на основе метода тромбодинамики в клинической практике», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность диссертационного исследования

Диссертационная работа О.Н. Старцевой посвящена одной из ключевых и чрезвычайно актуальных проблем современной лабораторной диагностики – оценке тромботической готовности и контролю антитромботической терапии с использованием интегрального теста тромбодинамики у пациентов различного клинического профиля. Современные исследования свидетельствуют, что тромбозы и массивные кровотечения составляют значительную долю причин смертности и инвалидизации, при этом, традиционные коагулологические тесты (ПВ, АЧТВ, фибриноген, D-димер) не всегда отражают состояние гиперкоагуляции и позволяют оценивать лишь начальные этапы генерации тромбина.

Существующие интегральные методы исследования гемостаза (тромбоэластография, ROTEM, тест генерации тромбина) имеют существенные ограничения: сложный преаналитический этап, недостаточную стандартизацию, отсутствие отработанных критериев принятия клинических решений. На этом фоне метод тромбодинамики, моделирующий пространственно-временную динамику свертывания плазмы, рассматривается как перспективный инструмент для оценки гиперкоагуляции и мониторинга антитромботической терапии, однако его внедрение в рутинную практику

сдерживается отсутствием стандартизации, данных по аналитическим характеристикам и клинической валидации. Таким образом, выбор темы диссертации, направленной на формирование принципов и критериев клинического применения метода тромбодинамики, является обоснованным, своевременным и отвечает потребностям современной клинической лабораторной диагностики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель и задачи проведенного диссертационного исследования полностью соответствуют его названию и подробно освещены в тексте работы. Автором проведен масштабный систематический анализ литературы: проанализировано 1156 источников, из которых лишь 76 публикаций, включающих результаты обследования 15 875 пациентов, были отобраны по строгим критериям научного поиска. Показано, что основными направлениями применения теста тромбодинамики являются соматические заболевания и пациенты с новой коронавирусной инфекцией, при этом подавляющее большинство работ посвящено диагностике гиперкоагуляции и мониторингу низкомолекулярных гепаринов. В то же время практически отсутствуют данные по аналитическим характеристикам метода, влиянию преаналитического этапа и процедурам контроля качества.

На этом фоне диссертация О.Н. Старцевой, в которой комплексно рассматриваются вопросы стандартизации теста, верификации аналитических характеристик, разработки референтных интервалов, формирования большой клинико-лабораторной базы данных и оценки прогностической значимости параметров тромбодинамики в реальной клинической практике, уверенно занимает самостоятельное место и восполняет существенный пробел в отечественной и мировой литературе.

Достоверность научных положений и выводов

Достоверность результатов обеспечена большим объемом клинико-лабораторного материала, сопоставлением результатов тромбодинамики с

«золотым стандартом» мониторинга гепаринов — определением анти-Ха-активности, демонстрирующим сопоставимую, а по ряду параметров и лучшую информативность теста. Применены современные статистические методы, включая непараметрические критерии, корреляционный анализ, ROC-анализ, что позволяет обоснованно оценивать диагностическую и прогностическую ценность параметров теста. Выводы диссертации логично вытекают из представленных данных и хорошо согласуются с исходной гипотезой.

Научная новизна исследования

В диссертации получен ряд оригинальных результатов, представляющих несомненную научную новизну:

- впервые на основе систематизированного анализа клинических и лабораторных данных сформированы принципы диагностики состояния гиперкоагуляции и мониторинга антитромботической терапии у пациентов многопрофильного стационара с использованием метода тромбодинамики;
- впервые проведена клиническая верификация метода тромбодинамики в условиях рутинной лабораторной практики с подтверждением его аналитических характеристик (чувствительность, воспроизводимость) на большом массиве данных;
- определены и количественно оценены ключевые факторы преаналитического этапа, влияющие на результаты теста (температурный режим, транспортировка, в т.ч. использование пневмопочты, условия и длительность замораживания образцов), показано, что нарушение этих условий может приводить к ложной гиперкоагуляции;
- разработан алгоритм внутрилабораторного контроля качества теста тромбодинамики с использованием коммерческих пулированных плазм;
- создана и зарегистрирована крупная электронная база данных, включающая результаты теста тромбодинамики, точечных

коагулологических тестов и клинико-anamнестические данные 1300 пациентов различных профилей, что создает основу для последующих многофакторных исследований.

- показана высокая частота гиперкоагуляции по данным тромбодинамики у пациентов с болезнями системы кровообращения, в том числе у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, при значительно меньшей чувствительности традиционных маркеров, что демонстрирует преимущество интегрального подхода.

Полученные данные углубляют представления о возможностях интегрального теста в прогнозе тромботических событий и обосновывают его место в современной концепции лабораторной оценки плазменного гемостаза.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Предложены конкретные алгоритмы внедрения и стандартизации теста тромбодинамики в клинико-диагностических лабораториях, включая процедуры верификации метода и внутреннего контроля качества. Разработаны критерии предиктивной способности параметра V(скорость формирования сгустка) и рекомендации по его использованию в качестве фактора риска тромботических осложнений у различных категорий пациентов, сформулированы практические рекомендации для клиницистов по назначению теста тромбодинамики в сложных клинических ситуациях, подбору доз антитромботической терапии и оценке ее эффективности. Результаты исследования внедрены в работу ряда медицинских учреждений, а также легли в основу методических рекомендаций и учебно-методических пособий по диагностике и профилактике гиперкоагуляционных нарушений. Для онкологической практики, где проблема тромбоэмболических осложнений и баланс эффективности/безопасности антитромботической терапии приобретают особую значимость, предложенный подход представляет существенный интерес и может быть основой для разработки протоколов стратификации риска у онкологических пациентов.

Оценка структуры и содержания работы

Материалы диссертации изложены на 248 страницах машинописного текста, включают введение, шесть глав (обзор литературы, материалы и методы, экспериментальную и клиническую части, главы, посвященные информативности и прогностической способности метода), заключение, выводы, практические рекомендации, приложения и обширный список литературы (270 источников, включая 91 зарубежный).

Структура работы логична, последовательность изложения соблюдена, иллюстративный материал (60 рисунков, 30 таблиц) в целом адекватен и способствует восприятию текста. Стил ь научный, выдержанный; отдельные стилистические шероховатости и повторы не снижают общего положительного впечатления.

Во введении обоснована актуальность, степень разработанности темы и определены цель и задачи, представлены новизна, теоретическая и практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту. Широко представлены исследования системы гемостаза в норме и при патологических состояниях с использованием различных методов оценки системы свертывания крови.

В первой главе представлен глубокий анализ современной научной литературы, посвященной актуальности диссертационного исследования. Проведена оценка методов исследования системы плазменного гемостаза в клинической практике, поставлена проблема диагностики тромботической готовности у пациентов различного профиля, которая определила цель настоящего диссертационного исследования.

Во второй главе содержится информация о материалах и методах, примененных в исследовании. Подробно представлены данные об экспериментальном и клиническом этапе исследования, проиллюстрирована последовательность и перечень процедур для стандартизации теста тромбодинамики в лаборатории. Характеристика клинической части

исследования подробно описана для 2 227 пациентов, выполнено 4300 исследований тромбодинамики и 1500 исследований точечных тестов

Третья глава посвящена собственным результатам определению аналитических характеристик метода тромбодинамики, условий его стандартизации. Подробно описана модификация применения пулированных контрольных плазм для проведения внутрилабораторного контроля качества. Высокая частота тромботических осложнений определяет необходимость назначения и мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии, так как к пациентам применяются стандартные схемы, что и послужило проведению валидации метода тромбодинамики к определению анти-Ха активности.

В четвертой главе представлены данные систематического обзора литературы, касающегося использования теста тромбодинамики для оценки состояния гиперкоагуляции и мониторинга антикоагулянтной терапии. Описана база данных, содержащая информацию о клинико-анамнестических параметрах пациентов различного профиля и результатах исследований показателей системы плазменного звена гемостаза.

Пятая глава содержит результаты оценки тромботической готовности у пациентов с высоким риском развития тромбозмболических осложнений. Представлена лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин, принимающих гормональную терапию.

В шестой главе приведены данные прогностической способности теста тромбодинамики в оценке риска развития тромботических и геморрагических событий и чувствительность теста тромбодинамики при применении фармакологической терапии с анализом клинических исходов.

Заключение отражает суть представленной работы, как законченного исследования, посвященного решению актуальной научно-практической проблемы. Выводы и рекомендации сформулированы и аргументированы, четко отвечают на поставленные задачи, носят практический характер и основаны на большом клиническом материале. Практические рекомендации

конструктивны и могут быть реализованы в деятельности медицинских учреждений. Автореферат полностью отражает изложение диссертационного исследования, информативен, материал изложен понятно и целостно.

Замечание и вопросы по содержанию и оформлению диссертации

Наряду с общей положительной оценкой диссертационного исследования, следует отметить, что в анализе клинических исходов было бы целесообразно использовать многофакторные модели, учитывающие традиционные факторы риска (возраст, ИМТ, тип операций, схема противоопухолевой и гормональной терапии), что позволило бы еще точнее оценить независимый вклад параметра скорости роста сгустка (V) в оценку риска тромбозов и кровотечений.

Есть два вопроса для обсуждения

1. Каждый день в лаборатории крупных центров поступает в среднем 400-500 образцов для определения параметров системы гемостаза, кому и скольким пациентам из них планируется применить интегральный тест тромбодинамики?

2. Известно, что Д-димер - циркулирующий биомаркер активации свертывания крови, маркер внутри- и внесосудистой генерации фибрина. Для определенных категорий пациентов (например, онкологических) высокий Д-димер (например 7 мкг/мл при норме $<0,5$ мкг/мл) означает, что у пациента уже есть тромбоз или будет в ближайшее время. Как такой Д-димер соотносится с параметрами теста тромбодинамики?

Отмеченные вопросы носят дискуссионный характер, не умаляют достоинств выполненной работы и могут рассматриваться как направления дальнейших исследований.

Заключение

Диссертация Старцевой Ольги Николаевны «Интегральная оценка системы плазменного гемостаза на основе метода тромбодинамики в клинической практике», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является завершенным научно-квалификационным

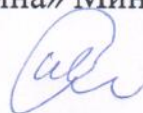
исследованием, в котором решена крупная научная проблема-разработаны и обоснованы принципы и критерии применения интегрального теста тромбодинамики для оценки гиперкоагуляции и мониторинга антитромботической терапии в клинической практике, имеющее существенное значение для развития здравоохранения, что соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (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 научной специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории
клинико-диагностической централизованного
научно-клинического лабораторного отдела
консультативно-диагностического центра
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
доктор медицинских наук

Сомонова О. В.

15.04.2026г



Подпись д.м.н. Сомоновой О.В. заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Кубасова И.Ю.



115522, город Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7(499) 324-15-20
E-mail: info@ronc.ru, сайт <https://www.ronc.ru/>
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации