

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Вереиной Натальи Константиновны на диссертационную работу Старцевой Ольги Николаевны «Интегральная оценка системы плазменного гемостаза на основе метода тромбодинамики в клинической практике», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

1. Актуальность избранной темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики.

С учетом лидирующей позиции тромботических осложнений в структуре общей и сердечно-сосудистой смертности, актуальность диссертационной работы О.Н. Старцевой обусловлена острой клинической потребностью в расширении арсенала информативных, воспроизводимых и практически доступных лабораторных тестов, позволяющих не только констатировать состояние как гипо-, так и гиперкоагуляции, но и осуществлять индивидуальный контроль антитромботической и гемостатической коррекции. Разработанный российскими учеными (Ф.И. Атауллаханов и др., 1994) и включенный в номенклатуру лабораторных тестов в 2017 году метод тромбодинамики сразу привлек внимание специалистов лабораторного и клинического профиля. Преимуществами метода была объективная, не зависящая от наблюдателя, хронометрическая и структурная оценка процесса формирования в плазме фибринового сгустка в условиях, близких к *in vivo*. Кроме того, метод позволял судить о степени тромботической готовности плазмы в условиях искусственной активации коагуляционного каскада (Е.Н. Липец и др., 2015; Д.Ю. Нечипуренко и др., 2023). Вместе с тем, несмотря на сведения о лабораторных характеристиках метода от производителя и быстро накапливающийся опыт его применения в различных областях, в том числе, во время пандемии новой коронавирусной инфекции КОВИД-19 (Драпкина О.М. и др., 2021; Кречетова Л.В. и др., 2021), большая зависимость информативности теста от ошибок на преаналитическом этапе, недоучет необходимости стандартизации лабораторных процедур, гетерогенность изучаемых популяций,

разные подходы к интерпретации результатов, включая оценку влияния антитромботических препаратов, до настоящего времени затрудняет его широкое применение в рутинной клинической практике. Поэтому исследование О.Н. Старцевой, посвященное оптимизации преаналитического и аналитического этапов проведения интегральной оценки плазменного звена системы гемостаза с помощью метода тромбодинамики, демонстрации его воспроизводимости, чувствительности к дисбалансу гемостазиологических сдвигов у больных различного клинического профиля; установлению количественной зависимости параметров теста от наличия в плазме антикоагулянтов, безусловно, представляет большой интерес для науки и практики.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертаций.

Степень обоснованности основных положений диссертационной работы, выполненной О.Н. Старцевой, подтверждается адекватным планированием дизайна на каждом этапе исследования (экспериментальное; описательное со смешанной когортой). Контрольные исследования были выполнены не только на пуле донорских плазм, но и с формированием контрольной группы пациентов, с проведением специального анкетирования для исключения острой и тяжелой патологии, способной влиять на состояние гемостаза.

Перед изучением информативности метода тромбодинамики в клинической практике автором с помощью совокупности экспериментальных исследований разработаны подходы к стандартизации лабораторных процедур, начиная с преаналитического этапа; изучена воспроизводимость всех параметров теста с расчетом коэффициента вариации; сопоставимость результатов теста с рутинными коагуляционными тестами, определены правила проведения внутреннего контроля качества, позволяющие обосновать приемлемость и высокую информативность указанного метода для оценки риска тромбоза или кровотечения. При выполнении клинической части исследования учитывался не только диагноз при направлении на лабораторное

исследование, но вся совокупность медицинской информации, включая сведения о наличии, дозе и времени приема препаратов, влияющих на состояние гемостаза. Основные положения, выводы и практические рекомендации, представленные автором, соответствуют поставленным задачам, ясно сформулированы и вытекают из результатов исследования. Статистическая обработка данных адекватна, проведена с помощью современных методов, включая ROC- анализ, на основании которого автором представлены разделительные значения для наиболее информативного параметра теста - скорости формирования фибринового сгустка, в том числе, при разных вариантах антикоагулянтной терапии.

3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов исследования в работе О.Н. Старцевой обеспечивается качеством и полнотой анализируемой медицинской информации, применением современных методов обследования и сертифицированного лабораторного оборудования. Используемые в работе рутинные коагуляционные методики стандартизованы и оценены в соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями. Объем выборки, включающей на каждом этапе внушительное количество исследований (более 9 500 - с помощью метода тромбодинамики и 3500 прочих коагуляционных тестов), анализ 2500 историй болезни пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении, обеспечил необходимую мощность исследования с получением значимых результатов и межгрупповых различий. Сроки проведения исследования с 2017 по 2024 год в крупном многопрофильном учреждении - ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, позволило автору создать собственную базу данных с результатами применения изучаемого метода у 1300 пациентов различного профиля, получающих антитромботическую терапию.

Новизна диссертационного исследования связана с разработкой на основании проведения большого числа экспериментальных исследований

стандартизации метода тромбодинамики с установлением оптимальных режимов хранения и транспортировки проб, режима центрифугирования; демонстрацией воспроизводимости отдельных параметров теста с выбором наиболее информативного – скорости роста фибринового сгустка; сравнительным анализом референтных интервалов для всех параметров теста с интервалами, представленными производителем; созданием алгоритма внутреннего контроля качества с помощью коммерческого пула донорских плазм. Новой является информация о значимых корреляциях параметра «скорость роста сгустка» с активностью фактора VIII и фактора Виллебранда.

Автором впервые создана и получила государственную регистрацию электронная база данных результатов исследования с помощью метода тромбодинамики образцов плазмы пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля на фоне антитромботической терапии. Кроме того, в работе впервые проведен анализ информативности теста у пациентов, получающих терапию низкомолекулярными гепаринами в сравнении с «золотым стандартом» - исследованием анти Ха-активности, с демонстрацией высокой корреляции результатов.

В исследовании также получены новые данные о чувствительности теста в выявлении состояния тромботической готовности при различных клинических ситуациях, как междисциплинарных (сепсис, ДВС-синдром, послеоперационный период, венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения), так и более узких (минно-взрывные травмы, прием гормональных препаратов, в том числе эстроген-гестаген-содержащих, и др.) с проведением анализа сочетания выраженности лабораторных сдвигов с количеством клинических факторов тромботического риска по шкале J Caprini.

К новизне исследования следует отнести представленные в работе разделительные точки для прогнозирования тромботических осложнений в оценке параметра «скорость роста сгустка» для пациентов без антитромботической терапии, для женщин, принимающих комбинированные

гормональные препараты; для пациентов, получающих профилактические и лечебные дозы гепаринов.

4. Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов.

Результаты диссертационного исследования О.Н. Старцевой расширяют представление о формировании состояния тромботической готовности и возможностях интегральной лабораторной оценки как исходного состояния плазменного звена гемостаза, так и прогнозирования тромботических событий с контролем достаточности медикаментозной коррекции у пациентов с различными заболеваниями и патологическими состояниями, ассоциированными с активацией свертывания крови.

Практической ценностью обладают сведения о разработанных автором стандартизованных операционных процедурах для повышения точности и воспроизводимости параметров метода; правилах проведения контроля качества с использованием пула коммерческих плазм и образцов крови пациентов. Большую практическую значимость имеет независимое определение референтных интервалов, а также, сравнительный анализ информативности метода тромбодинамики со стандартным определением анти-Ха активности, позволяющий применять оба указанных теста при мониторинге гепаринотерапии. Для врачей клинических специальностей различного профиля интерес представляет созданная и официально зарегистрированная база данных результатов оценки системы гемостаза с использованием метода тромбодинамики и традиционных лабораторных методов «Мониторинг антитромботической терапии интегральным методом тромбодинамика у пациентов кардиологического, неврологического, гинекологического, хирургического, травматологического и онкологического профиля»

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов.

Результаты и выводы диссертации могут быть использованы при планировании научных исследований по лабораторной оценке состояния системы гемостаза при широком круге патологических состояний и заболеваний; при создании новых прогностических моделей риска тромбозов и кровотечений; при изучении возможностей контроля антитромботической терапии. Кроме того, они важны для практического здравоохранения при внедрении и интеграции метода тромбодинамики в систему диагностических мероприятий в медицинских организациях городского, областного и федерального уровней. Автором представлены необходимые условия для получения корректных результатов при выполнении метода, правила проведения внутреннего контроля качества; обоснована информативность метода для выявления протромботического состояния как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, включая неотложные состояния. В исследовании также разработаны подходы к персонализированной оценке эффективности и безопасности антитромботической терапии; приведена интерпретация результатов исследования с выделением точек cut-off для принятия клинического решения.

Основные положения, выводы и практические рекомендации представленные в работе, могут применяться в образовательном процессе при преподавании в высших медицинских учебных заведениях не только дисциплины «клиническая лабораторная диагностика», но и широком ряде клинических дисциплин, а также, при проведении курсов тематического усовершенствования в рамках непрерывного медицинского образования, включающих междисциплинарные вопросы клинической гемостазиологии. Необходимо отметить, что в ходе выполнения работы автором уже на настоящий момент выпущено четыре учебно-методических пособия (в 2019, 2019, 2020, 2025 годах) для специалистов лабораторного и клинического профиля.

6. Оценка структуры и содержания диссертации, её завершённость.

Диссертация изложена по классическому плану на 248 страницах машинописного текста. Обзор литературы занимает 40 страниц с иллюстрациями, посвящен анализу методов исследования плазменного гемостаза, их эволюции, информативности, обоснованию необходимости интегральной оценки состояния системы гемостаза. Особый акцент в обзоре сделан на изучаемом в работе методе тромбодинамики с объяснением физиологических предпосылок для его разработки, ясным изложением принципа метода в целом, его преимуществ и ограничений в сравнении с другими методами оценки системы гемостаза. Кроме того, на основании широкого изучения источников последних лет, автором представлены различные области клинического применения данного метода с указанием перспективных направлений и проблем контроля качества результатов и стандартизации. В итоге автор убедительно обосновывает необходимость проведения собственного исследования. Глава «Материалы и методы» включает все необходимые сведения об использованных в работе аппаратуре, лабораторных методиках, источниковой и изучаемой популяции, статическом анализе данных. Результаты собственных исследований изложены в четырех главах, представляя более трети от всего содержания работы, при этом глава 3 полностью посвящена разработке проблемы лабораторной стандартизации метода тромбодинамики; главы 4 – 6 – клиническим аспектам его применения. Работа носит законченный характер благодаря заключению, где автор, суммируя полученные результаты анализирует их в сравнении с данными литературы; формулировке выводов и практических рекомендаций. Список литературы оформлен согласно существующим требованиям ГОСТ, включает в себя 270 источников (179 отечественных и 91 зарубежных), более 70 из которых опубликованы в течение последних 5 лет. В приложениях к работе приведена анкета для включения участника в контрольную группу и отдельный список источников для систематического обзора. Работа наглядно иллюстрирована 30

таблицами и 54 рисунками, не дублирующими текст. Таким образом, работа носит характер завершеного исследования.

7. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

К достоинствам диссертации, в целом, относятся: высокая актуальность и практическая востребованность темы работы; логика ее построения с постановкой в виде отдельной задачи выполнение систематического обзора, посвященного выяснению ограничений применения метода тромбодинамики в клинической практике; огромное число качественно проведенных исследований со стандартизацией лабораторных подходов; высокий методологический уровень; использование современных технологий для математической обработки данных; ясный стиль изложения; представление анализа собственных данных в сравнении с результатами аналогичных исследований; полученный в работе достаточный объем новых данных, важных для науки и клинической практики. Клиническим примерами проиллюстрирована информативность метода тромбодинамики, показаны ее перспективы в оценке эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

Диссертация широко обсуждалась на научных конференциях регионального и федерального уровня, в том числе, с международным участием, а также - в печати. Основные разделы работы полностью представлены в научных публикациях, в том числе, в 11 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки).

В ходе ознакомления с работой возник ряд замечаний:

1. В требованиях к преаналитическому этапу представляется важным указать оптимальный режим центрифугирования плазмы.

2. При применении разделительных значений для параметра «скорость роста сгустка» необходимо указать время исследования – на пике или на исходе действия антитромботического препарата.

3. Дизайн исследования не предусматривает прямые сравнения степени выраженности антикоагулянтного эффекта при применении гепаринов, фондапаринукса натрия, антагонистов витамина К и прямых оральных антикоагулянтов.

4. В разделе по прогнозированию тромботического риска нет четкой информации о сроках реализации тромбоза после лабораторного исследования.

Данные замечания принципиально не умаляют ценность работы, но могут быть приняты к сведению при продолжении исследований и разработке практических рекомендаций по данной теме.

Вопросы к диссертанту по содержанию работы:

1. Насколько информативен метод тромбодинамики при наличии патологических антикоагулянтов в плазме, например, при наличии волчаночного антикоагулянта? Проводился ли анализ у пациентов с антифосфолипидным синдромом?
2. Какая комбинация параметров метода, с учетом результатов Вашей работы, оптимально отражает хронометрические и структурные характеристики образования фибринового сгустка в плазме?
3. Рекомендуются ли отработка своих референсных интервалов для параметров метода тромбодинамика в каждой локальной лаборатории или можно ориентироваться на интервалы, указанные производителем и полученные в Вашей работе?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней.**

Таким образом, 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, по своему содержанию, объему выполненных исследований, новизне и значимости полученных результатов является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной проблемы - улучшение диагностики нарушений в системе гемостаза при широком круге патологических состояний и заболеваний, что имеет важное значение для медицины в целом и, в частности, для развития специальности Клиническая лабораторная диагностика. Диссертация соответствует требованиям пунктов 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Старцева О.Н., заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:
профессор кафедры Факультетской терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России,
доктор медицинских наук
(специальность - 14.01.04 внутренние болезни и
14.01.01 акушерство и гинекология),
профессор (специальность 3.1.18 - внутренние болезни)

25.05.2016

Вереина Наталья Константиновна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Почтовый адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Контактный тел. +7 (351) 232-73-69; kanc@chelsma.ru