

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук профессора Зыбиной Натальи Николаевны на диссертационную работу Шпилюк Маргариты Александровны на тему «Диагностическая значимость теста тромбодинамики в дородовом и в послеродовом периоде у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения» по специальности 3.3.8 клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа М.А. Шпилюк посвящена актуальной проблеме клинической лабораторной диагностики по определению значимости оценки состояния системы гемостаза на основе интегрального метода тромбодинамика у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения.

В организме женщины с наступлением беременности происходят генетически запрограммированные изменения, которые ассоциируются с физиологической и прогрессирующей по срокам гестации активацией свертывания крови и повышенным тромбообразованием. Эти изменения являются физиологической адаптацией, биологическое значение которых, с одной стороны, обеспечить функционирование фето-плацентарного комплекса, с другой - предотвратить кровотечение из маточно-плацентарной зоны. Тромботические и тромбоэмболические осложнения с преимущественной локализацией в венозной системе занимают одно из ведущих мест в акушерской патологии. При наличии у женщин дополнительных факторов риска развития ВТЭО, риск тромбоза многократно возрастает, особенно в послеродовом периоде. Кесарево сечение является независимым фактором риска ВТЭО, что заставляет обратить пристальное внимание именно на эту группу пациентов.

В настоящее время используемые традиционные лабораторные тесты свертывания крови характеризуются низкой чувствительностью к состоянию гиперкоагуляции, а также к умеренно выраженным гипокоагуляционным расстройствам, в связи с чем, поиск метода для оценки состояния системы гемостаза у женщин в послеродовом периоде, особенно в присутствии НМГ, представляет особый интерес. К перспективным методам относятся интегральные тесты оценки гемостаза, одним из которых является тест тромбодинамика, выбранный в качестве основного диагностического теста (отечественной разработки) в диссертационной работе М.А. Шпилюк.

Тест тромбодинамика апробирован в различных областях медицины, в том числе и в акушерстве, однако данных в дородовом и послеродовом периоде у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, недостаточно. При этом тест тромбодинамика даёт дополнительную информацию об изменениях системы гемостаза в этот период.

Исходя из вышесказанного, хотелось бы отметить актуальность и научно-практическое значение диссертационной работы, выполненной М.А. Шпилюк.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые проведена комплексная оценка состояния системы гемостаза женщин накануне родов и в послеродовом периоде с использованием интегрального метода тромбодинамика в сравнении с традиционными тестами оценки гемостаза и параметрами тромбоэластометрии.

Показано, что повышение параметра скорости роста сгустка накануне родов ассоциировано с наличием у женщины тромбоэмболического анамнеза, а также с родоразрешением в экстренном порядке. Выявлено, что одновременно с показателями теста тромбодинамика повышаются и другие маркеры активации свертывания.

Проведена сравнительная оценка состояния системы гемостаза в дородовом и послеродовом периодах у женщин при плановом и экстренном абдоминальном родоразрешении.

Доказана более высокая прогностическая ценность параметра скорости роста сгустка в тесте тромбодинамика в отношении тромбопрофилактики НМГ по сравнению с другими тестами гемостаза.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Практическое значение для клинической лабораторной диагностики имеет выявленная автором клиничко-лабораторная значимость показателей теста тромбодинамика в оценке состояния тромбофотической готовности у женщин родоразрешенных путем операции кесарева сечения.

На основании результатов проведенного исследования получены данные значений для теста тромбодинамика у женщин родоразрешенных путем операции кесарева сечения с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Также по данным теста тромбодинамика накануне родов выявлена выраженная гиперкоагуляция, которая ассоциирована с другими тестами свертывания крови и в целом соответствует протромботическому состоянию для данного периода женщины.

Автор, на основании полученных им результатов, делает вполне оправданное предположение о том, что с помощью метода тромбодинамики можно контролировать даже профилактические дозы НМГ, при этом оценивается фактическое состояние системы гемостаза, а не концентрация гепарина.

По теме диссертационной работы опубликованы 9 научных работ (из них 7 - статьи в научных изданиях, входящих в перечень изданий, рецензируемых ВАК). К сожалению не все из представленных публикаций имеют непосредственное отношение к теме диссертационного исследования.

Результаты работы были доложены на отечественных и международных конференциях.

Результаты диссертационной работы были внедрены в клиническую практику в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и в ГБУЗ МО «МОНИИАГ».

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

Степень обоснованности и достоверности результатов, представленных в диссертации М.А. Шпилюк, определяются большим объемом проведенных лабораторных исследований при обследовании 235 рожениц и современным уровнем методического сопровождения.

Статистический анализ, выполненный с применением специального программного обеспечения, лежит в основе достоверности полученных результатов. Интерпретация и обсуждение результатов исследования проводились на основании изучения большого количества работ отечественных и зарубежных ученых. Положения и выводы диссертации непосредственно вытекают из полученных данных.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации – высокое. Автор непосредственно проводил все лабораторные исследования, формулировал цель и задачи исследования, проводил оценку и интерпретировал полученные результаты.

Оценка содержания и завершенности работы

Диссертационная работа представлена на 143 страницах компьютерного текста, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического списка (включает 56 отечественных и 167 зарубежных источника). Работа написана хорошим литературным языком, результаты представлены последовательно и иллюстрированы 42 рисунками и 21 таблицами.

Во введении обоснована значимость диссертационной работы, четко определена цель и обозначены задачи исследования. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Обзор литературы содержит анализ имеющихся данных об изменениях системы гемостаза во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Целенаправленно указаны многие факторы гестационной адаптации системы свертывания крови в норме и при основных осложнениях беременности, с которыми женщины сталкивается в послеродовом периоде.

Глава «Материал и методы исследования» включает клиническую характеристику пациентов, описание дизайна исследования, содержит критерии включения и критерии исключения из исследования. В главе подробно описаны клинические и лабораторные методы исследования.

Статистическая обработка материала диссертации проведена с использованием современных компьютерных программ, статистические методы подобраны в соответствии с дизайном исследования.

В главе 3 изложены полученные автором результаты. На первом этапе автор проводит динамический контроль параметров гемостаза у 122 женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, с неотягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом. Проанализированы как традиционные методы исследования свертывания крови, так и два интегральных метода: тест тромбодинамики и тромбоэластометрии. В ходе динамического наблюдения за системой свертывания крови у родильниц описаны наиболее значимые параметры ТД, которые автором использованы в лабораторной практике. Также предложен референсный диапазон для показателей ТД в послеродовом периоде.

На втором этапе проведен сравнительный анализ показателей гемостаза у женщин до операции кесарева сечения и в послеоперационном периоде с учетом наличия у них факторов риска ВТЭО различной степени (низкая, умеренная, высокая), в результате которого установлено отсутствие прогностической значимости рутинных показателей коагулограммы, показателей тромбоэластометрии и тромбодинамики в отношении рисков ВТЭО. Далее автор проводит корреляции показателей теста тромбодинамики с другими маркерами активации свертывания крови, и обнаруживает взаимосвязь с уровнем D-димера и концентрацией фибриногена в послеродовом периоде, что подчеркивает важность их совместного использования для более точной диагностики.

На третьем этапе работы проведена оценка влияния низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на показатели гемостаза. В начале, автор проводит сравнение показателей гемостаза в группах женщин, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию, затем анализирует чувствительность и специфичность каждого маркера на фоне приема НМГ.

В главе «Обсуждение» представлено обсуждение полученных результатов и известных, в том числе недавно опубликованных, отечественных и зарубежных литературных данных по проблеме. Сравнительный анализ проведен на высоком уровне и подтверждает научную ценность полученных результатов. В завершении главы представлено заключение.

Выводы соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам диссертационной работы, обоснованы, подтверждены фактическим материалом и базируются на достаточном количестве проведенных исследований, поэтому их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации вытекают из результатов исследования, четко и логично сформулированы.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие замечания и вопросы к диссертанту.

Замечания:

1. При описании групп обследованных женщин нет указания на использование антикоагулянтной терапии в дородовом периоде и не выделена группа женщин, получающих антикоагулянтную терапию в послеродовом периоде при формировании групп для решения задач 1, 2 и 3. В группе, сформированной для решения задач 4 и 5, 39 женщин из 97 получали антикоагулянтную терапию, а была ли такая терапия у остальных 138 женщин из 235 не указано, в связи с чем, возникают трудности с интерпретацией результатов по оценке состояния системы гемостаза.
2. В задаче 6 предполагается «усовершенствование лабораторного алгоритма оценки показаний для коррекции нарушений системы гемостаза». Однако в положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях нет даже упоминания о создании такого алгоритма, хотя он представлен в главе «Обсуждение результатов».

Вопросы:

1. Поясните, пожалуйста, принцип формирования групп для анализа. Если динамическое наблюдение было проведено у 122 женщин из 235, то, значит, у 113 женщин лабораторное обследование было проведено по другой схеме?
2. В таблице 3.1. представлен референтный интервал параметров теста тромбодинамика для III триместра беременности. В точках забора материала 2, 3 и 4 женщины уже не беременны. Как Вы используете данный референтный интервал для послеродового периода?
3. Поясните пожалуйста каким образом был определен «допустимый диапазон значений» для теста тромбодинамика и что означает этот термин, так как в таблице 3.2 обозначен «95 % референсный интервал»?
4. Задача 4 заключается в определении значимости стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) в тесте тромбодинамика как критерия эффективности антикоагулянтной терапии. Что послужило основанием для выбора именно этого показателя? Как Вы можете объяснить, что при проведении ROC-анализа именно этот показатель оказался наиболее значимым, хотя в тесте тромбодинамика этот показатель идентичен скорости роста сгустка V .

Несмотря на высказанные замечания и вопросы в целом хочу подчеркнуть, что в представленном исследовании получены полезные данные для клинической лабораторной диагностики, вносящие свой вклад в обоснование значимости теста тромбодинамика в оценке состояния системы гемостаза при различных патологических состояниях, в том числе и у женщин родоразрешенных кесаревым сечением. Имеющие место отдельные

случаи опечатки и стилистически неточности принципиально не значимы и не снижают положительной оценки диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа М.А. Шпилюк «Диагностическая значимость теста тромбодинамики в дородовом и в послеродовом периоде у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Иванец Татьяны Юрьевны и доктора медицинских наук, профессора РАН Шмакова Романа Георгиевича, содержащей решение научно-практической задачи, имеющей существенное значение для клинической лабораторной диагностики, - внедрение современного интегрального теста тромбодинамики в практическую деятельность для оценки тромботической готовности накануне родов и в послеродовом периоде у женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, а также оценки эффективности анти тромботической профилактики.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также по объему и уровню проведенного исследования диссертационная работа Шпилюк М.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8 - клиническая лабораторная диагностика.

Заведующая отделом лабораторной диагностики
ФГБУ "Всероссийский центр экстренной и
радиационной медицины имени А.М.
Никифорова" МЧС России,
доктор биологических наук, профессор
14.00.46 - клиническая лабораторная диагностика

Зыбина

Зыбина Наталья Николаевна

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2
e-mail: medicine@nrcerm.ru
телефон: (812) 702-63-45
Подпись Н.Н. Зыбиной заверяю

Заместитель директора ФГБУ "Всероссийский центр экстренной
и радиационной медицины имени А.М. Никифорова"
МЧС России (по научной и учебной работе, медицине катастроф)
д.м.н, д.психол.наук, профессор **В.Ю. Рыбников**

14.11.2022

