

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Член-корр. РАН, доцент, д.м.н.

А.А. Костин

2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Полевой Олеси Алексеевны на тему «Диагностика и мониторинг терапии жизнеугрожающих геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 Гематология и переливание крови, 14.01.20 Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с планами соответствующих отраслей науки

Тяжесть и многогранность нарушений системы гемостаза у пациентов в критических состояниях вынуждает специалистов по интенсивной терапии использовать широкий спектр лабораторных технологий для их оценки. На сегодняшний день известно, что ни один из используемых методов диагностики гемостаза не является абсолютной альтернативой для всех клинических ситуаций у разных категорий пациентов. Интегральные методы оценки гемостаза востребованы в акушерстве, в сердечно-сосудистой хирургии, при трансплантации печени и травматологии. У пациентов с заболеваниями системы крови применение и возможности интегральных методов изучены недостаточно.

В связи с вышеуказанным, диссертационная работа Полевой О.А., посвященная диагностике и мониторингу терапии жизнеугрожающих геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови, созданию эффективных методов профилактики и лечения тромбозов и кровотечений, а также разработке новых реактивов и методов для тромбоэластографии и тромбоэластометрии, является своевременной и актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационной работы впервые в Российской Федерации разработана модификация метода тромбоэластографии для выявления гепарина в крови, заключающаяся в том, что выполняют тромбоэластографию в двух вариантах: с цельной цитратной кровью с добавлением раствора кальция хлорида и с цельной цитратной кровью с добавлением раствора кальция хлорида и полибрена. О наличии в пробе крови гепарина делают вывод по укорочению показателей R и K и увеличению максимальной амплитуды и угла α в пробе с полибренем (патент № RU 2662171 C1, 2018 г).

Впервые разработана модификация метода тромбоэластографии для оценки содержания фибриногена в крови, заключающаяся в том, что определяют максимальную амплитуду при выполнении тромбоэластографии цельной крови, и отличающаяся тем, что исследование проводят в гепаринизированной крови с содержанием гепарина 20-30 ед/мл, добавляя к ней протеазу, выделенную из яда змеи *Bothrops atrox* (патент № RU 2669796 C1, 2018 г).

Впервые разработан алгоритм диагностики дефицита отдельных факторов свёртывания крови, заключающийся в том, что при постановке теста ротационной тромбоэластометрии в зависимости от выявления удлинения параметра, характеризующего время начала образования сгустка (СТ) в тестах внутреннего (INTEM) и внешнего (EXTEM) пути свертывания крови с цельной цитратной кровью, выполняются дополнительно две пробы с добавлением к цельной цитратной крови в соотношении 2:1 либо стандартной плазмы, либо плазмы, дефицитной по исследуемому фактору свертывания. В случае нормализации параметра СТ в пробах со стандартной плазмой и сохранении удлиненного параметра СТ в пробах с плазмой, дефицитной по исследуемому фактору свертывания, диагностируется дефицит того или иного фактора свертывания крови (патент № RU 2699798 C1, 2019 г).

Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В диссертационной работе научно обоснован разработан алгоритм мониторинга плазменной активности антитромбина III и принципы профилактики тромботических осложнений у пациентов острыми лимфобластными лейкозами и лимфомами с учетом режима введения L-аспарагиназы, разработана схема диагностики и лечения пациентов с тромбозом венных синусов ЦНС, разработан и внедрен в клиническую практику метод локального тромболизиса для лечения тромбозов у пациентов с тяжелой

тромбоцитопенией. Выявлены параметры системы гемостаза, отличающие острый промиелоцитарный лейкоз от других видов острых лейкозов, доказано, что гиперфибринолиз встречается не только у половины больных острым промиелоцитарным лейкозом, но и у 8% больных ОЛЛ, у 4% больных ОМЛ. Автором даны четкие практические рекомендации по выявлению нарушений гемостаза и контролю эффективности проводимой терапии с помощью интегральных методов оценки гемостаза.

Разработанные методы для диагностики гепаринотерапии, врожденных коагулопатий, нарушений функционального фибриногена могут быть использованы не только в лечебных учреждениях онкогематологического профиля, но и во всех отделениях интенсивной терапии в России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы при организации медицинской помощи взрослых пациентов с заболеваниями системы крови, а также при продолжении исследовательской работы в этом направлении. Данные полученные в ходе изучения, могут служить основой при разработке практических и методических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана в соответствии с установленными требованиями. Работа изложена на 166 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст работы содержит 54 рисунка, 24 таблицы. Список литературы включает 25 отечественных и 183 зарубежных источников.

В литературном обзоре описаны современные методы оценки гемостаза, применяемые у больных в критических состояниях, указаны возможности и недостатки этих методов. Приводится историческая справка и подробное описание принципов работы интегральных методов. Автор подробно сравнивает возможности ТЭГ, РОТЭМ, ТТГ и клоттинговых методов оценки гемостаза. Отдельно рассмотрены нарушения гемостаза у пациентов с впервые диагностированными острыми лейкозами, а также факторы и возможные причины развития тромбогеморрагических осложнений.

В главе материалы и методы указаны дизайн исследования, который состоит из двух частей, общий объем выполненной работы и лабораторные технологии, представлена

характеристика больных с критериями включения в исследование и основные понятия, описано применение методов статистической обработки.

В результатах проведенного исследования автор показал этапы разработки и валидацию новых реактивов и алгоритмов. Продемонстрировал, что интегральные методы оценки гемостаза имеют лишь частично схожие результаты. Исследуемые методы ТЭГ и РОТЭМ являются высокоинформативными для диагностики нарушений гемостаза. В исследовании установлено, что наиболее часто кровотечения встречались у пациентов с острыми лейкозами, тромботические осложнения встречались чаще у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. На основании результатов интегральных тестов у пациентов с геморрагическим синдромом было доказано, что общая амплитуда < 30 мм повышает риск некупируемого кровотечения в 16 раз.

Заключение охватывает весь объем исследования и выстраивает полученные данные в единую логическую схему. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Написание диссертации и автореферата соответствуют требованиям ГОСТ Р 7.0.11.2011. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. М.: Стандартинформ. – 2012. Автореферат соответствует основным положениям диссертации, отражает ее суть, дает полное представление о самой диссертации.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 3 патента РФ на изобретение, 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 раздел в монографии и 6 тезисов. Основные результаты исследования докладывались на конференциях, в том числе с международным участием.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Заключение

Диссертационная работа Полевой Олеси Алексеевны на тему «Диагностика и мониторинг терапии жизнеугрожающих геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 Гематология и

переливание крови и 14.01.20 Анестезиология и реаниматология, является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой. Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны. Для статистической обработки материалов и анализа результатов использованы современные компьютерные программы. Обоснованность и значимость полученных в результате исследования выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений.

Таким образом, по актуальности, объему, уровню проведенных исследований и практической значимости результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук по специальностям 14.01.21 Гематология и переливание крови и 14.01.20 Анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден на научной конференции сотрудников отдела лучевой диагностики и отделения отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России № 8 от «17» декабря 2019 г.

Руководитель отдела анестезиологии и реанимации
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России, доктор медицинских
наук

В.Э. Хороненко

Главный научный сотрудник отделения высокодозной
химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России, доцент,
доктор медицинских наук

Н.И. Стуклов

Подписи «заверяю»

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ



Е.П. Жарова

Виктория Эдуардовна Хороненко, руководитель отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

125284, Москва, 2й Боткинский проезд, дом 3

+7(495)945-80-20

+7(495)945-14-70

khoronenko_mnioi@mail.ru

Николай Игоревич Стуклов, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент, доктор медицинских наук

125284, Москва, 2й Боткинский проезд, дом 3

+7(495)945-80-20

mnioi@mail.ru