

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, врача гематолога Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Васильева Сергея Александровича на диссертационную работу Воробьева Александра Викторовича «Основные принципы стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений в процессе ведения онкогинекологических больных», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Венозные тромбоэмболические осложнения остаются одной из ведущих причин неблагоприятных исходов у пациенток со злокачественными новообразованиями женских половых органов и занимают особое место в структуре осложнений, определяющих течение заболевания, возможность проведения противоопухолевого лечения и показатели выживаемости. В клинической практике именно тромботические события нередко становятся фактором, ограничивающим проведение хирургического вмешательства, химиотерапии и других этапов противоопухолевого лечения, а также причиной повышения летальности, не связанной напрямую с прогрессированием опухоли.

Современные представления о патогенезе тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических больных выходят за рамки классической модели гиперкоагуляции и включают сложные механизмы взаимодействия системы гемостаза, эндотелия и иммунной системы. Существующие клинические шкалы стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений, широко применяемые в онкологической практике, основаны преимущественно на клинико-anamnestических и общелабораторных показателях и обладают ограниченной чувствительностью в отношении выявления пациенток с высоким риском тромбозов. В условиях

прогрессирования злокачественных новообразований женских половых органов, характеризующихся выраженной вариабельностью клинического течения, необходимого объема хирургического вмешательства, схем противоопухолевой терапии и длительности лечения, такие подходы нередко оказываются недостаточными для принятия обоснованных решений о профилактике и продолжительности антикоагулянтной терапии.

Особую сложность представляет выбор тактики вторичной и пролонгированной профилактики тромбоэмболических осложнений, поскольку у онкогинекологических больных риск тромбозов сохраняется на протяжении длительного времени и сочетается с повышенной вероятностью геморрагических осложнений. Это требует разработки персонализированных стратегий антикоагулянтной терапии, основанных не только на клинических характеристиках, но и на объективных маркерах состояния системы гемостаза и эндотелиальной функции.

В этой связи актуальным является комплексное клиническое изучение нарушений гемостаза и механизмов эндотелиальной дисфункции у пациенток со злокачественными новообразованиями женских половых органов на различных этапах лечения, а также обоснование клинически применимых критериев стратификации тромботического риска. Разработка патогенетически ориентированных подходов к профилактике венозных тромбоэмболических осложнений имеет важное значение как для повышения безопасности и эффективности противоопухолевой терапии, так и для улучшения отдалённых клинических результатов у данной категории пациенток.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Воробьева Александра Викторовича, характеризуются высокой степенью обоснованности и основаны на комплексном анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных, полученных в ходе многоэтапного исследования. Применённый автором подход к изучению нарушений системы гемостаза у онкогинекологических пациенток отличается системностью и соответствует современным требованиям к клиническим исследованиям в области акушерства, гинекологии и онкологии с позиции оценки тромботического риска.

Обоснованность сформулированных положений определяется корректно выстроенным дизайном исследования, включающим независимые клинические группы пациенток, чётко сформулированные критерии включения и исключения, а также поэтапный анализ состояния системы гемостаза на ключевых этапах лечения: в периоперационном периоде, на фоне проведения химиотерапии и в процессе длительного наблюдения. Такой подход позволяет рассматривать полученные результаты как отражающие реальные клинические ситуации, с которыми сталкивается врач при ведении онкогинекологических больных.

Выводы диссертационной работы логически вытекают из представленных результатов и подтверждаются статистически достоверными различиями исследуемых показателей. Особое значение имеет использование автором объективных лабораторных маркеров, отражающих функциональное состояние системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции, что существенно повышает точность интерпретации полученных данных по сравнению с применением исключительно клинико-anamnestических критериев. Анализ динамики этих показателей в сочетании с клиническими исходами позволил автору аргументированно обосновать диагностическую и прогностическую значимость выбранных параметров для оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, отличаются клинической направленностью и основаны на сопоставлении эффективности профилактики ВТЭО с риском геморрагических осложнений. Автором последовательно показано, что антикоагулянтная терапия у онкогинекологических пациенток должна рассматриваться как динамический процесс, требующий регулярной оценки состояния системы гемостаза и коррекции тактики лечения в зависимости от индивидуального риска. Такой подход соответствует современным представлениям о безопасности антикоагулянтной профилактики и полностью отражает клиническую специфику данной категории больных.

Следует отметить, что полученные выводы не носят декларативного характера, а представляют собой логически выведенные практические рекомендации, опирающиеся на результаты собственных клинических наблюдений и лабораторных исследований. Они согласуются с целью и задачами диссертационного исследования, научно

аргументированы и обладают высокой практической значимостью для применения в стационарной и амбулаторной практике.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Воробьева А.В. являются методически и клинически обоснованными, подтверждёнными результатами проведённого исследования и могут рассматриваться как надёжная основа для совершенствования подходов к оценке тромботического риска и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических пациенток.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования Воробьева Александра Викторовича обеспечивается продуманным дизайном работы, достаточным объёмом клинического материала и применением современных методов клинико-лабораторного анализа. В исследование включены репрезентативные группы онкогинекологических пациенток, отобранные на основании чётко сформулированных критериев включения и исключения, что минимизирует влияние систематических ошибок и повышает надёжность полученных данных.

Методологическая состоятельность исследования подтверждается использованием валидированных лабораторных методов оценки состояния системы гемостаза, объективных биомаркеров его активации и эндотелиальной дисфункции, а также корректных методов статистической обработки. Применение многофакторного анализа, ROC-анализа и оценка прогностических моделей позволили автору не только выявить статистически значимые различия между группами, но и определить клиническую значимость изучаемых показателей. Полученные выводы основаны на сопоставлении лабораторных данных с клиническими исходами, что существенно усиливает их доказательную ценность.

Дополнительным фактором, подтверждающим достоверность исследования, является поэтапный характер наблюдений и независимость клинических групп на различных этапах работы. Отсутствие дублирования пациенток между этапами исследования исключает искажение результатов и позволяет рассматривать полученные данные как самостоятельные и взаимодополняющие клинические наблюдения. Выводы диссертационной работы согласуются с данными современных

отечественных и зарубежных исследований, при этом дополняют и уточняют существующие представления о нарушениях гемостаза у онкогинекологических больных.

Научная новизна исследования заключается в углублённом клинико-патофизиологическом анализе нарушений системы гемостаза у пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы на различных этапах лечения. Автором показано, что традиционные клинические шкалы оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений обладают ограниченной чувствительностью в условиях онкогинекологической патологии и не всегда отражают реальное функциональное состояние системы гемостаза.

Важным научным результатом является обоснование диагностической и прогностической значимости интегральных лабораторных показателей, отражающих дисбаланс между прокоагулянтными и регуляторными звеньями системы гемостаза, а также их динамики на фоне хирургического лечения, химиотерапии и сопутствующих инфекционных осложнений. Полученные данные расширяют представления о механизмах формирования устойчивого гиперкоагуляционного состояния у онкогинекологических пациенток и позволяют оптимизировать индивидуальную оценку тромботического риска.

Новизна результатов также определяется клинической интерпретацией выявленных лабораторных изменений и их использованием для обоснования персонализированной стратегии антикоагулянтной профилактики. Автором показана возможность перехода от формального применения универсальных профилактических схем к дифференцированному подходу, основанному на объективных параметрах состояния системы гемостаза и их динамическом контроле.

Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты отличаются высокой степенью достоверности и содержательной научной новизной, расширяющей существующие представления о нарушениях гемостаза у онкогинекологических больных и создающей основу для совершенствования клинических подходов к профилактике венозных тромбоэмболических осложнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования Воробьева Александра Викторовича

обладают высокой научной и практической значимостью, поскольку направлены на углублённое понимание механизмов формирования нарушений системы гемостаза у онкогинекологических пациенток и на совершенствование клинических подходов к профилактике венозных тромбоэмболических осложнений.

Научная значимость работы заключается в расширении представлений о характере и динамике нарушений функции системы гемостаза при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы на различных этапах противоопухолевого лечения. Автором обоснована роль дисбаланса между прокоагулянтными и регуляторными звеньями гемостаза как ключевого фактора устойчивого тромботического риска, что дополняет существующие концепции патогенеза венозных тромбоэмболических осложнений в онкогинекологии. Полученные данные вносят вклад в развитие клинической гематологии, акушерства и гинекологии, онкологии, формируя основу для междисциплинарного подхода к оценке риска тромботических осложнений у данной категории больных.

Важным научным результатом является показанная ограниченность традиционных клинических шкал стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений при использовании их без учёта лабораторных показателей системы гемостаза. Обоснование необходимости интеграции объективных коагуляционных маркеров в алгоритмы оценки риска способствует развитию персонализированных моделей прогнозирования и открывает новые направления для дальнейших клинических и фундаментальных исследований в области нарушений функции системы гемостаза при онкологической патологии.

Практическая значимость исследования определяется возможностью прямого внедрения полученных результатов в клиническую практику. Автором предложен дифференцированный подход к профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, основанный на индивидуальной оценке тромботического риска с учётом динамики лабораторных показателей системы гемостаза. Такой подход позволяет оптимизировать выбор схемы и длительности антикоагулянтной терапии, снизить частоту рецидивов тромбозов и одновременно минимизировать риск геморрагических осложнений.

Практические рекомендации, сформулированные на основании результатов

исследования, имеют прикладной характер и могут использоваться в работе врачей онкологов, онкогинекологов, гематологов и специалистов смежных дисциплин как в стационарном, так и в амбулаторном звене. Их внедрение способствует повышению безопасности и эффективности ведения пациенток с высоким тромботическим риском, а также улучшению качества медицинской помощи данной категории больных.

Таким образом, диссертационная работа Воробьева Александра Викторовича обладает значительной научной ценностью, расширяющей современные представления о нарушениях гемостаза при онкогинекологических заболеваниях, и высокой практической значимостью, направленной на совершенствование персонализированных стратегий профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Изложенные в диссертации научные положения соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.4. Акушерство и гинекология, пункт 4 - «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний»; пункт 5 - «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, пункт 1 - «Осуществление профилактики возникновения злокачественных опухолей на основе изучения факторов внешней и внутренней среды организма»; пункт 2 - «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По материалам диссертационного исследования Воробьевым Александром Викторовичем опубликовано 38 научных трудов, включая 12 оригинальных статей в рецензируемых журналах, индексируемых в российских и международных наукометрических базах данных, а также 26 иных публикаций, посвящённых отдельным аспектам диссертационного исследования. Совокупность опубликованных работ в полном объёме отражает содержание диссертации, её ключевые положения,

полученные результаты и сформулированные выводы, что подтверждает их апробацию и научную состоятельность.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Воробьева Александра Викторовича построена в соответствии с общепринятыми требованиями к научным исследованиям клинического профиля и изложена на 435 страницах машинописного текста. Работа включает введение, обзор литературы, раздел «Материалы и методы исследования», главы, посвящённые изложению собственных результатов, их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список. Диссертация иллюстрирована 65 рисунками, 48 таблицами, что облегчает восприятие и интерпретацию представленного материала. Список литературы насчитывает 316 источников, из которых 40 представлены русскоязычными публикациями и 276 - зарубежными, что свидетельствует о глубокой проработке темы и ориентации на современные международные данные.

Во введении автором последовательно обоснована актуальность выбранной темы, отражена степень её научной разработанности, сформулированы научная новизна и практическая значимость исследования, чётко определены цель и задачи работы. Данный раздел логично задаёт направление последующего изложения и формирует методологическую основу диссертации.

Первая глава, посвящённая обзору литературы, полностью соответствует тематике исследования и представляет собой системный аналитический обзор отечественных и зарубежных источников, касающихся тромбоемболических осложнений в онкологии и онкогинекологии. В главе подробно рассмотрены современные представления о патогенезе ВТЭО, влиянии опухолевого процесса, хирургического лечения, химиотерапии и сопутствующих факторов риска. Значительное внимание уделено состоянию системы гемостаза, роли эндотелиальной дисфункции. Обзор логично подводит к формулировке целей и задач исследования, акцентируя внимание на нерешённых и дискуссионных аспектах проблемы, имеющих непосредственное практическое значение.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно охарактеризованы клинические группы пациенток, включённых на различных этапах

работы, изложены критерии включения и исключения, представлен дизайн исследования и описаны применяемые методы клинического, лабораторного и инструментального обследования. Существенным достоинством данного раздела является поэтапный характер исследования, отражающий реальные условия ведения онкогинекологических пациенток. Автор последовательно анализирует тромбоэмболические осложнения в периоперационном периоде, на фоне проведения химиотерапии, при длительном наблюдении, а также в условиях дополнительной нагрузки, связанной с инфекционными осложнениями, включая коронавирусную инфекцию. Включение независимых групп пациенток на каждом этапе, без их дублирования, повышает достоверность полученных данных и исключает систематические ошибки, что придаёт результатам высокую клиническую валидность и делает их применимыми в широкой практике.

Третья глава посвящена анализу собственных результатов исследования. В ней представлены данные о частоте и структуре тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических больных, а также факторах, влияющих на их развитие. Автор детально рассматривает взаимосвязь между объёмом хирургического вмешательства, клинико-anamnestическими характеристиками пациенток и параметрами системы гемостаза. Особое внимание уделено динамике гемостатических показателей, признакам эндотелиальной дисфункции и клинической значимости оси vWF/ADAMTS13. Представленные результаты отражают сохраняющийся тромботический риск на различных этапах лечения, когда стандартные профилактические подходы нередко оказываются недостаточно эффективными, что придаёт главе высокую практическую значимость.

В четвёртой главе приведено обсуждение полученных данных с сопоставлением их с результатами отечественных и зарубежных исследований. Обсуждение носит аналитический характер, включает оценку клинической интерпретации результатов, обозначение ограничений исследования и возможных направлений дальнейших научных исследований. При этом автор последовательно ориентирует анализ на практическое применение полученных данных в онкогинекологической практике.

В целом структура диссертации является логически выстроенной, завершённой и методически обоснованной. Последовательное изложение материала обеспечивает

целостное восприятие работы и подчёркивает её клиническую направленность. Сформулированные выводы логично вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования, а практические рекомендации обладают очевидной клинической значимостью и могут быть использованы в повседневной врачебной практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы полностью и корректно отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.01.11–2011. В нем последовательно представлены актуальность темы исследования, цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. В автореферате изложены основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов исследования и личном вкладе автора, приведены материалы и методы исследования, основные результаты с обоснованием их достоверности, а также сформулированы выводы и практические рекомендации. Дополнительно представлен перечень публикаций автора по теме диссертации и список используемых сокращений. Таким образом, автореферат адекватно и в полном объеме отражает содержание диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа оформлена в полном соответствии с действующими нормативными требованиями ГОСТ Р 7.01.11–2011 и отвечает всем формальным и содержательным критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Структура исследования отличается логичностью и завершённостью, материал изложен последовательно, с чёткой взаимосвязью между поставленными задачами, положениями, выносимыми на защиту, полученными результатами и сформулированными выводами. Достоверность представленных данных подтверждается корректным выбором методологии, адекватной статистической обработкой и использованием репрезентативного клинического материала. Выводы и заключения аргументированы, логически вытекают из результатов исследования и не вызывают сомнений с точки зрения их научной и клинической обоснованности.

Положительным моментом является то, что по каждой главе диссертации автором сформулированы чёткие и содержательные промежуточные выводы, что облегчает восприятие материала и подчёркивает системный характер проведённого исследования. Существенным достоинством работы следует считать наличие развернутых практических рекомендаций, основанных на полученных результатах и ориентированных на их внедрение в клиническую практику. Рекомендации сформулированы конкретно, не носят декларативного характера и могут быть использованы в реальной работе акушеров-гинекологов, онкологов, гематологов.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации, положениям, выносимым на защиту, а также по обоснованности выводов и практических рекомендаций не выявлено. Отдельные частные замечания, касающиеся стилистических или редакционных особенностей изложения, носят единичный характер, не влияют на общее качество работы и не снижают её научной и практической ценности.

Заключение

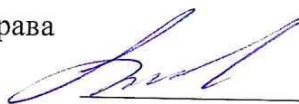
Диссертационная работа Воробьева Александра Викторовича, посвящённая разработке и обоснованию стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических пациенток, является завершённым научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком методологическом и научном уровне. В работе решена крупная междисциплинарная научно-практическая задача, которую можно квалифицировать как научное достижение в развитии научных направлений по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Онкология, лучевая терапия», связанная с оптимизацией подходов к оценке тромботического риска и выбору антикоагулянтной профилактики на различных этапах ведения больных со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. Полученные результаты отличаются достоверностью, научной обоснованностью и высокой практической значимостью, а сформулированные выводы и рекомендации логично вытекают из представленного клинического и лабораторного материала и могут быть использованы в широкой клинической практике.

Диссертационная работа Воробьева Александра Викторовича полностью соответствует требованиям, установленным пунктом 15 Положения о присуждении

учёных степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённого приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утверждёнными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023 г. и приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
профессор, врач гематолог ФГБУ
«НМИЦ гематологии» Минздрава
России



Сергей Александрович Васильев

Дата « 23 » марта 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Васильева С.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ
гематологии» Минздрава России,
к.м.н.



Улан Левонович Джулакян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации («НМИЦ гематологии» Минздрава России)

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Телефон +7 (495) 612-45-51 Официальный сайт: <https://blood.ru> E-mail: nauka@blood.ru